

**Die i. v. Ultrakurz-Hypnoanalgesie
bei der Ratte
mit Alfentanil/Etomidat**

Werner Kandlbinder
München

*Dis
München
1986*

Aus dem Institut für Experimentelle Chirurgie
der Technischen Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Günter Blümel

Angefertigt unter Leitung von:
Priv.-Doz. Dr. med. vet. Dr. med. habil. Wolf Erhardt

Vorgelegt über die Chirurgische Tierklinik
der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München
Kommissarischer Leiter: Prof. Dr. med. vet. Dr. h. c. G. Dirksen

**Die i. v. Ultrakurz-Hypnoanalgesie
bei der Ratte mit
Alfentanil/Etomidat**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

von

Werner Kandlbinder aus München

München 1985

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. H. Zucker

Referent: Prof. Dr. K. Tempel

Korreferent: Prof. Dr. U. Lösch

Tag der Promotion: 28. Februar 1986

Inhaltsverzeichnis

Nr.	Thema	Seite
1	Einleitung	6
2	Schrifttum	8
2.1	Etomidat (R 16659 und R 16660)	8
2.1.1	Chemie, physikalische Daten	8
2.1.2	Pharmakologie	9
2.1.2.1	Dosierung bei verschiedenen Species	9
2.1.2.1.1	Einleitungsanästhesie	9
2.1.2.1.2	Infusionsmodell	11
2.1.2.2	Wirkungseintritt und -dauer, Dosiswirkungs- beziehung	11
2.1.2.3	Toxikologie und Teratologie	12
2.1.2.4	Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung	12
2.1.3	Wirkung auf das Nervensystem	14
2.1.4	Wirkung auf das kardiovaskuläre System	15
2.1.5	Wirkung auf die Atmung	18
2.1.6	Wirkung auf die Niere	19
2.1.7	Wirkung auf die Leber	20
2.1.8	Nebenwirkungen von Etomidat	20
2.1.8.1	Wirkung auf die Mastzellen - Histaminfrei- setzung	20
2.1.8.2	Beeinflussung der Hormone des Hypophysen- Nebennierenrindensystems	21
2.1.8.3	Injektionsschmerz	23
2.1.8.4	Unwillkürliche Muskelbewegungen	24
2.1.8.5	Übelkeit und Erbrechen	24
2.1.9	Propylenglycol, das Lösungsmittel für Eto- midat (R 16659)	25
2.2	Alfentanil (R 39209)	27
2.2.1	Chemie, physikalische Daten	27

Nr.	Thema	Seite
2.2.2	Pharmakologie	28
2.2.2.1	Dosierung bei verschiedenen Species	28
2.2.2.2	Wirkungseintritt und -dauer, Dosiswirkungs- beziehung, Wirkungsstärke	29
2.2.2.3	Antagonisierbarkeit der Wirkung	30
2.2.2.4	Toxikologie und Teratologie	31
2.2.2.5	Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung	31
2.2.3	Beeinflussung des Nervensystems	33
2.2.3.1	Zentralnervensystem	33
2.2.3.2	Vegetatives Nervensystem	34
2.2.4	Wirkung auf das kardiovaskuläre System	34
2.2.5	Wirkung auf die Atmung	36
2.2.6	Weitere Wirkungen von Alfentanil	39
2.3	Die Kombination Alfentanil/Etomidat und ihre Anwendung bei verschiedenen Species	40
2.3.1	Tiermedizin	40
2.3.2	Humanmedizin	42
3	Eigene Untersuchungen	44
3.1	Zielsetzung	44
3.2	Versuchsreihe A (Dosisermittlung, klinische Parameter)	47
3.2.1	Material	47
3.2.1.1	Versuchstiere	47
3.2.1.2	Injektionslösung	47
3.2.2	Dosierung	47
3.2.3	Applikation	47
3.2.4	Klinische Beurteilungskriterien	48
3.3	Versuchsreihe B (klinische Beurteilung, Atem- und Kreislaufparameter)	49
3.3.1	Material	49
3.3.1.1	Versuchstiere	49
3.3.1.2	Injektionslösung	49

Nr.	Thema	Seite
3.3.2	Versuchsvorbereitung	49
3.3.3	Meßmethoden	50
3.3.4	Ermittlung der Meßwerte	51
3.4	Versuchsreihe C (klinische Beurteilung, Blutwerte)	52
3.4.1	Material	52
3.4.1.1	Versuchstiere	52
3.4.1.2	Injektionslösung	52
3.4.2	Meßmethoden	53
3.4.3	Versuchsvorbereitung	53
3.4.4	Ermittlung der Meßwerte	53
3.5	Versuchsreihe D (Verlängerung der chirurgischen Toleranzzeit)	53
3.5.1	Material	54
3.5.2	Einteilung	54
3.5.3	Dosierung	55
3.5.4	Applikation	56
3.5.5	Methodik	56
3.5.6	Meßwerte, Meßmethoden	57
3.6	Versuchsreihe E (Plasma- und Urinuntersuchung bei Anästhesien mit 30 min chirurgischer Toleranzzeit)	57
3.6.1	Material	58
3.6.2	Meßmethoden	58
3.6.3	Versuchsvorbereitung	58
3.6.4	Ermittlung der Meßwerte	58
3.7	Versuchsreihe F (in vitro Untersuchungen)	58
3.7.1	Versuchsaufbau	59

Nr.	Thema	Seite
3.7.2	Versuchsdurchführung	60
3.7.3	Dosierung	61
4	Statistische Auswertung	63
5	Ergebnisse	64
5.1	Versuchsreihe A (Dosisermittlung, klinische Parameter bei einmaliger Injektion)	64
5.2	Versuchsreihe B (klinische Beurteilung, Kreislauf- und Atemparameter bei einmaliger Injektion)	65
5.2.1	Klinische Beobachtungen	65
5.2.2	Herz-, Kreislauf- und Atmungsparameter	66
5.2.3	Blut, Blutgase	69
5.2.4	Freies Hämoglobin in Blutplasma und Urin	78
5.3	Versuchsreihe C (klinische Beurteilung, Blutwerte bei einmaliger Injektion)	78
5.3.1	Klinische Beurteilung	78
5.3.2	Blutparameter	79
5.4	Versuchsreihe D (Verlängerung der chirurgischen Toleranzzeit)	80
5.4.1	Untergruppe c	81
5.4.2	Untergruppe d	81
5.4.3	Untergruppe e	81
5.5	Versuchsreihe E (Plasma- und Urinuntersuchung bei Anästhesien mit 30 min chirurgischer Toleranzzeit)	83
5.6	Versuchsreihe F (in vitro Untersuchungen)	84
5.6.1	Untergruppe f	85
5.6.2	Untergruppe g	87

Nr.	Thema	Seite
5.6.3	Untergruppe h	88
5.6.4	Untergruppe i	89
5.6.5	Kurzzusammenfassung der in vitro Ergebnisse	90
6	Diskussion	91
6.1	Vorwerte (Wachwerte)	91
6.2	Applikationsform	91
6.3	Dosis	91
6.4	Klinischer Verlauf	93
6.5	Kreislaufparameter	95
6.6	Atemparameter	97
6.7	Blutparameter	100
6.8	Einfluß des Lösungsmittels Propylenglycol	101
6.9	Schlußbetrachtung	104
7	Zusammenfassung	106
8	Summary	108
9	Verzeichnis der Abkürzungen	110
10	Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen	111
11	Literaturverzeichnis	113

1 EINLEITUNG

Jedes Verfahren zur Durchführung einer Injektionsanästhesie sollte folgende Forderungen erfüllen.

- a) Steuerbarkeit: Nach Bedarf soll die Anästhesie rasch zu vertiefen, abzuflachen oder zu beenden sein.
- b) Große anästhesiologische Sicherheitsbreite ($LD_{50} : ED_{50}$): Schmerzempfindungen, Bewußtsein und Muskelspannung sollen bei Anästhesiedosen aufgehoben werden, die wesentlich niedriger liegen als diejenigen, durch die vitale Funktionen wie die Steuerung von Atmung und Kreislauf in der Medulla oblongata gelähmt werden. Je höher der Quotient aus Letaldosis zu Effektivdosis ist, desto günstiger ist die therapeutische Breite.
- c) Reversibilität: Sämtliche Ausfallserscheinungen müssen nach Beendigung der Anästhesie wieder verschwinden.

Fritsch (55) sagt, daß die Narkose von Versuchstieren nicht nur dem Hauptzweck der Schmerzausschaltung, sondern auch zur Bändigung und Ruhigstellung dient. Sie verhindert auch die beim unvernünftigen Tier starke und schädliche Belastung durch Zwangsmaßnahmen.

Die gebräuchlichen Injektionsanästhesien mit Barbituraten bei Ratten haben eine geringe therapeutische Breite und Erholungszeiten bis zu 6 Stunden (179). Die Neuroleptanalgesie mit Fentanyl/Droperidol erhöht zwar die anästhesiologische Sicherheitsbreite, der Nachschlaf beträgt jedoch über 3 Stunden (164). Seit einigen Jahren wird deshalb versucht, durch Kombination von kurzwirkenden Opioiden der Fentanylreihe und Hypnotika der Imidazolreihe eine neue Anästhesieform, die sog. Hypnoanalgesie, zu entwickeln.

Bei dieser Ultrakurzzeitanästhesie ist es erforderlich, daß beide Komponenten nahezu gleich kurze Halbwertszeiten besitzen, so daß zu Anästhesieende beide Substanzen gleichzeitig ihre Wirksamkeit verlieren und keinen Nachschlaf, wie er bei der Neuroleptanalgesie üblich ist, bedingen (45). Voraussetzung für eine Kurzzeitanästhesie ist die i. v. Applikation, um eine rasche Anflutung der Anästhetika im ZNS zu erreichen. Bei länger andauernden Eingriffen soll die chirurgische Toleranzzeit durch Nachinjektion verlängerbar sein, ohne daß es zur Kumulation des Anästhetikums und zu Reboundphänomenen in der Aufwachphase kommt. Dies kann nur durch die Verwendung rasch metabolisierbarer Substanzen erreicht werden.

In der Human- und auch in der Tiermedizin bewährt sich die Kombination des ultrakurzwirkenden Hypnotikums Etomidat mit dem ebenfalls ultrakurzwirkenden Analgetikum Alfentanil.

In der vorliegenden Arbeit soll die i. v. Ultrakurzzeit-Hypnoanalgesie an der Ratte mit Alfentanil/Etomidat erarbeitet werden.

2 SCHRIFTUM

2.1 Etomidat (R 16659 und R 16660)

Das ultrakurzwirkende, barbitursäurefreie Hypnotikum Etomidat gehört in die Reihe der Imidazol-Carboxylate. Es ist ein reines Schlafmittel ohne analgetische Komponente. Chemisch ist es verwandt mit Metomidate (Hypnodil^R, Janssen) und unterscheidet sich von diesem nur durch Substitution einer Äthylgruppe statt der Methylgruppe am C₁-Atom.

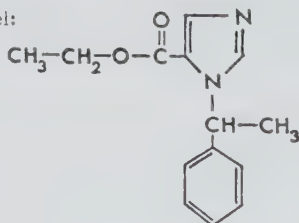
2.1.1 Chemie, physikalische Daten

Etomidat (R 16659) ist der Kurzname für R-(+)-Äthyl-1- (α -methyl-benzyl) imidazol-5-carboxylat und besitzt die Summenformel C₁₄H₁₆N₂O₂. Das Molekulargewicht ist 244,28 (91).

Abb. 1

Etomidat

Strukturformel:



Etomidat (R 16659) ist ein geruchloses weiß-gelbliches Pulver. Es ist wasserunlöslich, löslich in verdünnten organischen und anorganischen Säuren (pH <3), in Propylenglycol und sehr gut löslich in Alkohol und Chloroform (91, 94). Der Schmelzpunkt liegt zwischen 65° und 70°, wenn es vorher im Vakuum für 4 Stunden bei 40° getrocknet wird. Der pk-Wert beträgt 4,24 und sein Absorptionsmaximum liegt im ultravioletten Bereich bei 241 nm (94).

Etomidat-HCl (R 16660) hat die Summenformel $C_{14}H_{16}N_2O_2HCl$, ein Molekulargewicht von 280,75 und einen Schmelzpunkt zwischen 138° und 144° . Es ist gut löslich in Wasser, Methanol, Chloroform und sehr gut in Äthanol und Propanol (94).

Etomidat (R 16659) ist als Hypnomidate^R (gelöst in 35 %igem Propylenglycol) in einer Konzentration von 2 mg/ml im Handel. Das Hydrochlorid von Etomidat (R 16660) ist als Konzentrat mit 125 mg/ml gelöst in 70 %igem Äthylalkohol in der human- und veterinärmedizinisch-klinischen Prüfung. Ein Kombinationspräparat aus Alfentanil (R 39209) 0,075 mg/ml und Etomidat (R 16659) 5 mg/ml (gelöst in 45 %igem Propylenglycol) ist derzeit in der veterinärmedizinisch-klinischen Prüfung.

2.1.2 Pharmakologie

2.1.2.1 Dosierung bei verschiedenen Species

2.1.2.1.1 Einleitungsanästhesie

Mensch:

Nach Doenicke et al (27, 29, 30) beträgt beim Menschen die einfache effektive Dosis 0,12 - 0,15 mg/kg KGW i. v. Die niedrige Dosis reicht in der Klinik oftmals zur Narkoseeinleitung und Intubation nicht aus. So werden in der Literatur hauptsächlich Dosen zwischen 0,15 mg/kg KGW, 0,2 mg/kg KGW (38, 82, 156), 0,23 mg/kg KGW (26) und überwiegend 0,3 mg/kg KGW (8, 16, 51, 68, 108, 121) bis maximal 0,4 mg/kg KGW (105) Etomidat als Einleitungsbolus genannt.

Kay (104) empfiehlt für Kinder 0,3 - 0,4 mg/kg KGW.

Brückner et al (15) schlagen nach 600 ausgewerteten Einleitungsnarkosen mit Etomidat eine Dosierung von 0,3 mg/kg KGW beim nicht prämedizierten, 0,2 mg/kg KGW beim prämedizierten Patienten vor.

Bei Kombination mit Fentanyl 0,1 mg werden 0,15 mg bzw. 0,3 mg/kg KGW Etomidat angegeben (74).

Hund:

Bei intravenöser Verabreichung beträgt die einfache effektive Dosis für Hypnose 0,48 mg/kg KGW (92). In der Literatur findet man Dosierungsangaben zwischen 0,4 mg bis zu 3,0 mg/kg KGW (133, 151, 152, 177) in Kombination mit Fentanyl (0,005 mg/kg KGW) (41) beträgt die Dosis 1 mg/kg KGW, ebenso mit Droperidol/Carfentanyl (69).

Katze:

Die Angaben der Autoren schwanken zwischen 0,125 mg und 4 mg/kg KGW (4, 147, 161).

Meerschweinchen:

Die ED₅₀ für Hypnose beträgt 0,14 mg/kg KGW i. v. (92). In Kombination mit Carfentanyl (0,004 - 0,005 mg/kg KGW) werden 20 - 25 mg/kg KGW i. m. appliziert (140).

Ratte:

Die ED₅₀ für Ratten ist in den einzelnen Gewichtsklassen unterschiedlich und von der Injektionsgeschwindigkeit abhängig (langsame Verabreichung erfordert eine höhere Dosis). Hypnose tritt bei allen Tieren nach Injektion von 0,79 mg/kg (200 - 300 g KGW) bzw. 1,1 mg/kg (50 - 100 g KGW) Etomidat i. v. ein. Andere Autoren empfehlen 2,5 mg - 9,0 mg/kg KGW i. v. (22, 77, 78, 119).

Haehl appliziert 12 mg/kg KGW intraperitoneal (67).

Bei Kombination mit Carfentanyl (0,003 µg/kg) beträgt die Etomidatdosis 15 mg/kg KGW i. m. (167).

Schwein:

Bei Läufer Schweinen werden 1,2 mg/kg, beim ausgewachsenen Tier 0,3 - 0,5 mg/kg KGW i. v. Etomidat und Azaperon (Stresnil^R) i. m. appliziert (44). Die effektive Dosis für die intraperitoneale Injektion beträgt 16,5 mg/kg KGW Etomidat (150).

2.1.2.1.2 Infusionsmodell

1980 stellen Schüttler et al (169) ein pharmakokinetisch begründetes Infusionsmodell für Etomidat in der Humanmedizin auf. Es hat zum Ziel, einen Steady state-Plasmaspiegel von 0,5 µg Etomidat/ml Blut aufrecht zu erhalten, da der minimale Wirkspiegel 0,3 µg/ml für die Erzeugung einer Hypnose beträgt. Es ergibt sich eine initiale Sättigungsinfusion von 8 mg/min für die Dauer von 10 min und eine Erhaltungsinfusionsrate von 0,8 mg/min Etomidat für die gesamte Untersuchungsdauer.

2.1.2.2 Wirkungseintritt und -dauer, Dosiswirkungsbeziehung

Der Wirkungseintritt ist abhängig von der Infusionsrate, aber nicht von der totalen Dosis, während die Wirkungsdauer nur dosisabhängig ist und nicht von der Infusionsrate beeinflusst wird (91, 92).

Bei der Ratte und beim Kaninchen treten nach i. v. Applikation nach ca. 3 s Hypnose ein, beim Hund nach weniger als einer halben Minute (92), beim Menschen zwischen 10 und 20 s (one arm-brain circulation time) (35, 47, 156).

Die Dauer der Ataxie und Hypnose sind bei Maus, Ratte, Meerschweinchen und Hund linear abhängig von der Dosis, so daß sich bei doppelter Dosierung auch die Hypnosedauer verdoppelt. Je niedriger das Körpergewicht, um so höhere Dosen sind in mg/kg KGW für gleiche Hypnosedauer erforderlich. Eine Ausnahme macht das Meerschweinchen, bei dem die effektive Dosis fast so niedrig wie beim erwachsenen Menschen ist (92).

Für eine 5-minütige Hypnose sind bei der Maus 4,1 mg/kg KGW, bei der Ratte (300 g) 1,52 mg/kg, beim Hund 0,60 mg/kg Etomidat notwendig. Beim Menschen bewirken intravenöse Dosen von 0,2 - 0,3 mg/kg KGW Etomidat 3 - 5 min Schlaf (15, 38, 105).

Durch Unterdrückung des Pinna-Reflexes wird bei der Katze demonstriert, daß hier eine nicht lineare, sondern eher parabolische Dosiswirkungskurve vorliegt. Die Wirkung beginnt innerhalb von 20 s p. i. (4, 166).

2.1.2.3 Toxikologie und Teratologie

Die akute Toxizität von Etomidat ist bei einheitlicher Konzentration eine Funktion von Dosis und Infusionsrate. So beträgt die LD_{50} 48,0 mg/kg Etomidat bei einer Infusionsgeschwindigkeit von 0,4 mg/min bzw. 18 mg/kg bei 10 mg/min bei der Ratte. Die therapeutische Breite ($LD_{50}: ED_{50}$) schwankt so zwischen >18 und 32 (91).

Der therapeutische Index liegt bei der Maus bei 29, beim Hund bei 15,9, beim Meerschweinchen bei 50,0 und beim Kaninchen bei 24,0 (92).

Im Vergleich zu anderen kurzwirkenden Anästhesiemethoden (Propanidid, Thiopental, Methohexital) ist Etomidat ein starkes und vergleichsweise ungefährliches Hypnotikum. Wirkstärke und Toxizität von Etomidat nehmen bei steigender Injektionsgeschwindigkeit leicht zu (91, 92).

Bei chronischen Toxizitätsstudien an Hunden und Ratten werden keine dosis- oder medikamentenabhängige pathologische Veränderungen festgestellt. Wiederholte tägliche Applikationen von Etomidat zeigen keine Anzeichen von Gewöhnung (92).

Etomidat hat keine teratogene Wirkung bei Ratten (5 mg/kg KGW täglich vom 6. - 15. Tag der Gravidität) und weißen Neuseelandkaninchen (4,5 mg/kg KGW täglich vom 6. - 18. Tag der Schwangerschaft) (92, 94).

2.1.2.4 Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung

Schüttler et al (168) zeigen am offenen 2-Kompartimentmodell einen biphasischen Verlauf für den Etomidat-Plasmaspiegel nach intravenöser Verabreichung beim Menschen. Ein initialer schneller Abfall des Blutspiegels wird von einem langsamen Konzentrationsabfall gefolgt, dabei hat Etomidat in der schnellen, sog. Alphaphase, eine Halbwertszeit von 3 min, an die sich die Betaphase mit einer Halbwertszeit (biologische) von 70 min anschließt.

Etomidat penetriert sehr schnell in das Gehirn. Höchste Konzentrationen, die für den raschen Wirkungseintritt verantwortlich sind, finden sich bereits 1 min p. i. (76, 78) und bewirken bei der Ratte ab 1,50 ($\pm$ 0,35) $\mu\text{g/g}$ Hirngewebe einen hypnotischen Effekt.

Die hypnotische Aktivität beschränkt sich aber auf das (R)-(+)-Isomer, was auf die Anwesenheit eines stereospezifischen Rezeptors im Gehirn schließen läßt (77, 78). Nach 2 min befinden sich im Plasma nur mehr 2,5 % der verabreichten Menge Etomidat, das unverändert in die Erythrozyten eindringt.

Ebenso finden sich zu diesem Zeitpunkt maximale Konzentrationen Etomidat in der Lunge, Herz, Muskulatur, Niere und Milz, während subkutanes Fettgewebe, Magen und Hoden zwischen der 7. und 28. min ihren Höhepunkt erreichen. Heykants et al (78) geben die biologische Halbwertszeit für Etomidat bei der Ratte mit 40 min an.

Die Bindung von Etomidat an Plasmaproteine beträgt 75,4 % beim Hund, 76,5 % beim Menschen, 79,5 % bei der Ratte und bewirkt verschiedene Metabolisierungszeiten (126).

Nach Lewi et al (119) findet die Metabolisierung von Etomidat bei der Ratte durch Ester-Hydrolyse in der Leber und im Plasma statt. Ghoneim und van Hamme (58) sowie van Hamme et al (68) widersprechen der Behauptung von der Plasmahydrolyse von Etomidat und belegen dies durch Enzymhemmungsversuche bei Mensch und Hund. Auch Schüttler et al (168) teilen diese Ansicht, da die sehr hohe totale Plasma-Clearance dem "liver-blood-flow" entspricht.

Der Hauptmetabolit, die R-(1)-(α-methylbenzyl)-5-imidazol-carboxylsäure, ist pharmakologisch inaktiv und erreicht in der 7. min p. i. seine Maximalkonzentration. Außerdem gibt es in geringem Maße eine oxydative N-Dealkylierung, bei der Mandel- und Benzoessäure entstehen. Innerhalb 24 Stunden sind 78 % mit dem Urin, 13 % mit der Fäzes ausgeschieden, 2 % werden nicht verstoffwechselt (58, 76, 77, 78, 84).

2.1.3 Wirkung auf das Nervensystem

Der wesentliche Wirkungsfaktor eines Hypnotikums ist der dämpfende Einfluß auf den Hirnstamm bzw. die Formatio reticularis (166).

Nach Doenicke et al (27) sowie Ghoneim und Yamada (57) besteht im EEG nach Etomidatgabe prinzipielle Ähnlichkeit mit anderen intravenös injizierten Hypnotika, jedoch zeigen sich als Besonderheit in den ausklingenden Stadien unterlagerte langsame Wellen in den hinteren Schädelregionen. Die obengenannten Autoren (27, 57) deuten diese Erscheinung als Ausdruck einer besonderen cortico-subcorticalen Wechselbeziehung. Es kann sowohl eine relativ lang anhaltende Dämpfung neocorticaler Areale und eine daraus resultierende Enthemmung thalamocorticaler Bezugssysteme als auch eine Stimulation bestimmter thalamischer Gebiete erwogen werden.

An der Katze zeigen Schomburg et al (166), daß die Wirkung von Etomidat nicht auf einer allgemeinen Hirnstamenthemmung, sondern eher auf einer Dämpfung der Aktivität und Aktivierbarkeit, sowohl für die motorisch fördernden, als auch hemmenden Strukturen, beruht. Hemmeffekte der Pinna-Reizung deuten auf eine asymmetrische Wirkung mit überwiegender Dämpfung der aktivierenden Strukturen. Auf spinaler Ebene scheint die Wirkung durch Steigerung monosynaptischer Reflexe eher fördernd oder enthemmend (4).

Der Wirkungsmechanismus von Etomidat beruht auf einem Gamma-Aminobuttersäure (GABA) mimetischen Effekt. GABA ist ein Neurotransmitter, der auf den überwiegenden Teil der inhibitorischen Synapsen im Gehirn wirkt. Die Wirkung dürfte direkt am Neuron stattfinden, da ein Freisetzen von GABA oder eines anderen Neurotransmitters nicht beobachtet wird (46, 81, 103).

Etomidat schränkt den zerebralen Blutfluß und den Sauerstoffverbrauch im Gehirn ein (154). Es senkt den intrakraniellen Druck, ohne den zerebralen Perfusionsdruck signifikant zu ändern, so daß es zur "Liquordruck-Normalisierung" auch bei erhöhten $P_a\text{CO}_2$ -Werten eingesetzt werden kann (25, 31, 39, 132).

Nach Hoffmann und Schockenhoff (86) kann Etomidat als hypnotische, hirnpotektive und antikonvulsive Substanz gelten.

Beim Menschen und Kaninchen senkt Etomidat unabhängig vom Blutdruck den intraokulären Druck (47, 144).

Im Tierexperiment kommt es zu einer Dämpfung der präganglionären sympathischen Fasern um 20 - 30 %. Die N. phrenicus-Aktivität wird erst bei sehr hohen Dosen gehemmt. Der Barorezeptorenreflex bleibt unbeeinflusst (88, 147).

2.1.4 Wirkung auf das kardiovaskuläre System

Weymar et al (185) untersuchen im Tierexperiment (Hunde) die Auswirkungen von Etomidat auf die Hämodynamik und die myokardiale Sauerstoffversorgung im Dosisbereich von 0,1 - 1,6 mg/kg KGW. Unmittelbar nach der Injektion kommt es durch eine Herzfrequenzsteigerung bei gleichbleibendem bzw. gering ansteigendem Schlagvolumen zu einer Herzzeitvolumenerhöhung und durch Abfall des peripheren Widerstands zu einem minimalen Absinken des arteriellen Mitteldrucks.

Der zentralvenöse Druck bleibt konstant, während der Pulmonalarteriendruck und der linksventrikuläre enddiastolische Druck gering ansteigen. Die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit dp/dt_{max} verringert sich um 100 - 150 mm Hg/s. Koronardurchblutung, Koronarwiderstand, arteriokoronarvenöse Sauerstoffdifferenz und der myokardiale Sauerstoffverbrauch ändern sich nicht signifikant. Die "äußere Herzarbeit" und der Wirkungsgrad der Herzarbeit nehmen zu (185).

Jagenau et al (90) und Reneman et al (151) finden bei Dosierungen von 1,25 bzw. 2,5 mg/kg KGW i. v. einen leichten Abfall des systolischen und diastolischen Aortendrucks, jedoch nur bei der hohen Dosierung einen leichten Anstieg der Herzfrequenz. Es ergibt sich kein signifikanter Effekt auf die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit und den mittleren Aorten- bzw. Koronarblutfluß.

Tarnow et al (177) beobachten beim nicht prämedizierten Hund nach einer Dosis von 0,8 mg/kg KGW einen Abfall des arteriellen Mitteldrucks von 118 auf 113 mm Hg bis zur 5. min p. appl. sowie einen Anstieg des Herzminutenvolumens von 90 auf 94 ml/kg x min. Aus dem Verhalten von arteriellem Druck und Herzzeitvolumen resultiert eine geringfügige Abnahme des peripheren Widerstandes.

Nagel et al (133) beobachten keine Veränderung der Herzfrequenz, des Aortendrucks und der Kontraktionskraft des linken Ventrikels sowie des myokardialen Sauerstoffverbrauchs an Hunden bei einer Applikation von 1,5 bzw. 3,0 mg/kg KGW Etomidat i. v.

Am Kaninchen bewirkt Etomidat bei normaler anästhetischer Dosierung (0,5 - 1 mg/kg KGW) keine Veränderung am kardiovaskulären System. Größere Dosen (2 - 8 mg/kg KGW) hingegen zeigen eine deutliche Unterdrückung der zentralen kardiovaskulären Kontrolle, der Myokardfunktion und der Regulation des peripheren Gefäßsystems (88).

Pfeiffer et al (147) stellen bei der Katze keine Veränderung der Herzfrequenz fest.

Bei in vitro Versuchen an Purkinjefasern, Papillar- und Herzhörnmuskeln zeigt Etomidat keinen Einfluß auf die Herzfrequenz, Kontraktionskraft und Ca^{++} -Reaktionskurven (139, 187).

Komai et al (110) stellen einen negativ inotropen Effekt am Kaninchenpapillarmuskel fest und vermuten, daß Etomidat den Influx von extrazellulären Ca-Ionen kompetitiv hemmt, aber kaum eine Wirkung auf die Verfügbarkeit von intrazellulären Ca-Ionen hat.

Etomidat zeigt keine Wechselwirkung mit Antihypertonica wie Propanolol und Alpha-Methyl-Dopa in Bezug auf die Kreislaufparameter am wachen Hund (152).

Aufgrund der günstigen Ergebnisse, die Etomidat im Vergleich zu Propanidid, Thiamylal, Thiopental, Althesin und Methohexital auf die Kreislaufwirkung erzielt, empfiehlt es sich für den klinischen Einsatz in der Humanmedizin.

Nach einer Dosis von 0,15 mg/kg KGW stellen Doenicke et al (29) an gesunden Probanden keine Beeinflussung des Kreislaufes und des Myokards fest, während Kettler et al (108) bei fast gleicher Dosierung (0,12 mg/kg KGW) einen geringfügigen Anstieg von Herzfrequenz und Koronardurchblutung (bedingt durch seine spezifische, schwach koronardilatierende Eigenschaft) beobachten. Die Gabe von 0,3 mg/kg KGW Etomidat i. v. führt zu einer 4 %igen bzw. 6,5 %igen Zunahme von Herz- und Schlagvolumenindex bei leichter Frequenzabnahme. Arterieller Mitteldruck (- 14 %), peripherer Gefäßwiderstand (- 17 %), dp/dt_{max} (- 9 %) und der tension-time-index (- 15 %) fallen ab. Das Wirkungsmaximum wird 3 min nach intravenöser Injektion erreicht (16). List und Ponhold (121) sehen einen signifikanten Abfall der Herzfrequenz (- 20 %), während Gooding und Corssen (61) einen 10 %igen Anstieg beobachten.

Bei Schädel-Hirn-Traumatisierten und an Patienten mit deliranten Reaktionen bewirkt Etomidat-Sedation eine Normalisierung der bestehenden Hypertonien und Tachykardien (83).

Im Vergleich mit Propanidid und Barbituraten zeigt Etomidat nach Angaben von mehreren Autoren die geringsten Wirkungen auf Herz und Kreislauf (47, 60, 87, 156, 172).

Diese relative Kreislaufstabilität bleibt auch bei myokardial vorgeschädigten Patienten erhalten, so daß sich Etomidat zur Narkoseeinleitung bei dieser Patientengruppe als sicheres Hypnotikum empfiehlt (62, 73).

2.1.5 Wirkung auf die Atmung

Bei Untersuchungen am Hund stellen Nagel et al (133) nach der i. v. Applikation von 1,5 mg/kg KGW Etomidat einen signifikanten Anstieg der Atemfrequenz bei gleichzeitigem Abfall des Atemzugvolumens fest. Das Atemminutenvolumen ist gegenüber den Kontrollwerten unverändert. Blutgasanalysen zeigen einen vorübergehenden signifikanten Abfall des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks, während der arterielle CO_2 -Partialdruck und der arterielle pH-Wert unbeeinflusst sind. Bei Erhöhung der Dosis auf 3,0 mg/kg KGW fallen Atemzugvolumen, der arterielle pH-Wert und O_2 -Partialdruck signifikant ab, wogegen das Atemminutenvolumen unverändert erscheint. Die Ergebnisse werden auf eine erhöhte Totraumventilation bei verminderter alveolärer Belüftung zurückgeführt.

Beim Menschen beobachten Famewo und Odugbesan (47), Morgan et al (60) sowie Gooding und Corssen (131) nach einer Dosis von 0,3 mg/kg KGW Etomidat eine kurzzeitige Hyperventilation nach Injektionsende, der eine Atemdepression folgt und bei einigen Patienten einen kurzzeitigen Atemstillstand auslöst. Diese Patienten müssen jedoch nicht kontrolliert beatmet werden, da nach wenigen Sekunden die Spontanatmung wieder einsetzt.

Auch Rifat et al (155) und Doenicke et al (26) stellen eine Beschleunigung der Atemfrequenz und eine Erhöhung des Atemminutenvolumens fest. Sie finden bei Blutgasanalysen keine signifikanten Veränderungen (26, 155). Hoffmann und Schockenhoff (82) registrieren einen Abfall des $\text{P}_{\text{a}}\text{O}_2$ um 7,7 % und einen $\text{P}_{\text{a}}\text{CO}_2$ -Anstieg um 5,4 %, die aber nicht signifikant sind.

Im Vergleich mit kurzwirkenden Barbituraten ist unter Etomidat die Atemdepression geringer (50) und das Verhältnis maternaler Basenüberschuß (BE) zu fetalem BE bei der sectio caesarea günstiger. Der klinische Zustand des Neugeborenen wird nach Etomidat für überlegen gehalten (35).

Bei myokardial vorgeschädigten Patienten und einer Dosis von 0,3 mg/kg KGW bewirkt Etomidat eine signifikante Abnahme des Sauerstoffpartialdrucks (73). Gooding et al (62) beobachten bei dieser Patientengruppe einen leichten aber signifikanten Anstieg des $P_a\text{CO}_2$, der sich aber klinisch nicht bemerkbar macht. Der Atemfrequenzanstieg kann die Erhöhung des arteriellen Kohlendioxidpartialdrucks nicht verhindern.

Doenicke et al (29, 30) sehen günstige Ergebnisse nach über 1500 komplikationslosen Narkoseeinleitungen mit Etomidat sowohl bei herzinsuffizienten als auch pulmonal vorgeschädigten Patienten und halten eine assistierte Beatmung für nicht notwendig, während Hempelmann et al (74) Sauerstoffverabreichung bei einer Dosis von 0,3 mg/kg KGW für indiziert halten.

2.1.6 Wirkung auf die Niere

Tarnow et al (177) untersuchen an Hunden die Beeinflussung der Nierendurchblutung nach Gabe von 0,8 mg/kg KGW Etomidat. Die Abnahme beträgt 6 % und der renale Gefäßwiderstand nimmt um 6 % zu. Der Anteil der Durchblutung der untersuchten rechten Niere am Herzzeitvolumen verringert sich von 8,5 % auf 7,7 % bis zur 3. min p. i. und nähert sich dann wieder dem Kontrollwert. Die Abnahme des Durchblutungsanteils und des Anteils am Herzminutenvolumen ist für die Funktion der Niere ohne Bedeutung.

Hoffmann und Schockenhoff (84) stellen unter Etomidat-Infusionsanästhesie keine Änderungen der Laborparameter Natrium, Harnstoff und Kreatinin fest. Es ist nur ein signifikanter Abfall des Kalium-Wertes zu vermerken, der aber noch im Normbereich liegt.

2.1.7 Wirkung auf die Leber

Bei Untersuchungen über den Einfluß von Etomidat an der isolierten perfundierten Rattenleber auf den Sauerstoffverbrauch und die Gluconeogenese findet Götz (59) bei Konzentrationen, die im Bereich der Wirkspiegel im menschlichen Serum liegen, keine Veränderungen. Erst bei Konzentrationen, die ein bis zwei Größenordnungen über den mittleren Wirkspiegeln liegen, wird eine reversible Verminderung des Sauerstoffverbrauchs sowie eine Umschaltung im Dihydroxyacetonstoffwechsel von Gluco- auf Lactogenese beobachtet. Damit zeigt sich Etomidat als potentieller Hemmstoff der mitochondrialen Atmungskette. Eine Hemmung unter Narkosebedingungen ist jedoch unwahrscheinlich, da die Bindung an Serumproteine in diesem Versuch nicht berücksichtigt wird. Die Transaminasen (GOT, GPT) und der Blutzucker erhöhen sich in der postnarkotischen Phase nach Etomidat-Anästhesie nicht (84).

2.1.8 Nebenwirkungen von Etomidat

2.1.8.1 Wirkung auf die Mastzellen - Histaminfreisetzung

Im Tierversuch mit Hunden können Laduron et al (113) nach 1,25 bzw. 2,5 mg/kg KGW Etomidat i. v. keine Histaminfreisetzung feststellen. Doenicke et al (28) und Meyer-Burgdorff et al (128) bestätigen dies nach Versuchen an gesunden Probanden durch Messung des Plasmahistaminspiegels, des Blutdrucks und der Herzfrequenz. Die dabei untersuchten Vergleichssubstanzen (Pronanidid, Althesin) lösen eine Histaminfreisetzung aus und zwar durch direkte Wirkung auf die Mastzellen und nicht durch einen immunologischen Effekt.

Guldager et al (66) stellen bei in vitro Versuchen mit basophilen Leukozyten von Asthmatikern und gesunden Personen nach Intubation mit verschiedenen Etomidat-Konzentrationen keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen fest, obwohl die Mastzellen eines Asthmikers mit einer höheren Histaminfreisetzung antworten würden.

Holdcroft et al (87) beobachten bei vier Patienten nach Anästhesieeinleitung mit Etomidat allergoide Hauterscheinungen, wobei drei Fälle auf die Gabe von Muskelrelaxantien zurückzuführen sind. Unter den Relaxantien gelten Suxamethonium und d-Tubocurarin als Histaminliberatoren, während Pancuronium nur vereinzelt anaphylaktoide Reaktionen verursacht (32).

Krumholz et al (112) schildern einen Fall von anaphylaktoider Reaktion nach Etomidat-Einleitung. Wahrscheinlich ist Etomidat nicht die alleinige Ursache für den Zwischenfall, denn es sind vorher schon verschiedene Narkosemittel appliziert worden.

Während der Narkoseeinleitung kommt es nach Sold und Rothhammer (173) bei einem Patienten mit allergischer Diathese zu einer lebensbedrohlichen anaphylaktoiden Reaktion. Die allergologische Testung sämtlicher in Frage kommender Medikamente mittels Epikutan- und Scratch-Test ergibt eine positive Reaktion allein auf die Wirksubstanz von Etomidat. Nach Doenicke et al (32) verursacht Etomidat nach eigener 10-jähriger klinischer Erfahrung noch keine anaphylaktoide Reaktion. Auch in der klinischen Prüfung und im Tierexperiment ist bisher noch keine Histaminfreisetzung nachweisbar gewesen.

2.1.8.2 Beeinflussung der Hormone des Hypophysen-Nebennierenrindensystems

1983 berichten Ledingham and Watts (114) über eine Erhöhung der Letalitätssrate von 25 % auf 44 % bei polytraumatisierten Patienten, die unter Langzeitssedation mit Etomidat stehen und vermuten eine Unterdrückung der Nebennierenrindenfunktion.

Doenicke et al (34) stellen fest, daß Etomidat, Althesin und Diprivan den Cortisolspiegel bis auf 40 % des Ausgangswertes senken.

Engelhardt et al (40) zeigen an gesunden Probanden, daß eine einmalige Bolusgabe von 0,3 mg/kg KGW Etomidat zu einem Abfall des Cortisolspiegels von 13,9 µg/dl auf minimal 5,0 µg/dl in der 150. min und nur zu einem geringen Wiederanstieg auf 7,7 µg/dl nach 300 min führt. Nach Etomidatgabe liegt ACTH nach 30 min in Höhe der Ausgangswerte und steigt dann kontinuierlich auf 67,1 pg/ml, d. h. auf 320 % des Ausgangswertes. Bei einem darauffolgenden 60-minütigen Narkoseversuch mit N₂O/O₂-Beatmung sind die Cortisolausgangswerte in der 70. min wieder erreicht. Dies wird erklärt durch den Reiz des Tubus in der Trachea bei oberflächlicher Anästhesie. Damit wird eine Streßsituation ausgelöst.

Duthie et al (37) beobachten bei kleineren chirurgischen Eingriffen nach einmaliger Bolusinjektion (0,3 mg/kg KGW) einen signifikanten Anstieg der Cortisolvorstufe 11-Deoxycorticosteron zwischen der 4. und 24. Stunde im Vergleich zu Thiopental. Der Plasmacortisolspiegel, ACTH oder Corticosteron sind nicht signifikant verändert. Es besteht eine inkomplette Hemmung der Cytochrom-P-450-abhängigen mitochondrialen 11-Beta-Nebennierenrindenhydroxylase, aber ohne klinisch-signifikante Suppression der Nebennierenrinde.

Bei in vitro Versuchen mit bovinen Nebennierenrindenzellkulturen beschreiben Kenyon et al (107), daß für eine 50 %ige Inhibition der Cortisolausschüttung eine Konzentration von $4,6 \times 10^{-7}$ mol/l Etomidat notwendig ist.

Bei fünf langzeitbeatmeten Patienten können Kochs und Schulte am Esch (109) keinen Anstieg des Plasmacortisols bei hohen ACTH-Spiegeln feststellen.

Börner et al (9) finden an einem Tetanuspatienten, der im Verlauf einer Woche 30 - 45 mg/h Etomidat bekam, einen rasanten Abfall des Plasmacortisols und des Corticosterons, während die Synthesestufen des Cortisols erhöht sind.

Weiterhin beschreiben sie an 20 Hunden, die über längere Zeit 1 mg/kg KGW x h Etomidat bekamen, einen sehr starken Abfall des Plasmacortisols und des Aldosterons mit konsekutiven Veränderungen der Nierenfunktion bei unveränderten ACTH-Spiegeln. Auch die Vorstufen des Cortisols finden sich nicht angehäuft. Bei hohen ACTH-Spiegeln muß hier an eine Hemmung des gesamten Enzymsystems, evtl. unter Einschluß von Cytochrom-P-450 gedacht werden (9).

2.1.8.3 Injektionsschmerz

Seit Einführung des Präparates in die klinische Prüfung wird von Schmerzen während der Injektion berichtet. Etomidat liegt zu Beginn der klinischen Prüfung im Jahre 1973 als Sulfat in wässriger Lösung (pH = 3,3) vor. Es haben bis zu 50 % der nicht prämedizierten Patienten Injektionsschmerzen (50, 60, 104, 189). Vereinzelt treten Entzündungen an der Einstichstelle auf, aber eine Phlebitis wird nicht beobachtet (51, 174). Eine neue galenische Zusammenstellung mit Propylenglycol als Lösungsmittel bringt keine starke Verminderung des Venenschmerzes (31, 188). Eine signifikante Abnahme des Schmerzes zeigt sich nach Injektion in Venen mit größerem Durchmesser (47, 60) und bei schneller Injektion (189). Nach Prämedikation mit Diazepam oder Pethidin (189), Fentanyl (31, 181) und Thalamonal (31) lassen sich die Schmerzen wesentlich senken.

Fragen et al (50) finden keine Abnahme des Schmerzes, weder durch schnelle Injektion, noch durch Prämedikation mit Diazepam.

Schmerzreaktionen werden ganz ausgeschaltet, wenn Etomidat in einer nicht reizenden, öligen Emulsion (Intralipid^R) appliziert wird (7, 63).

Bleie et al (7) und Gran et al (63) weisen Thrombophlebitiden in Kaninchenohrvenen und in Handrückenvenen des Menschen nach Gabe von Etomidat (gelöst in 35 %igem Propylenglycol) nach.

Andere Untersucher können das Auftreten von Phlebitiden nicht bestätigen (31, 153, 174, 190).

2.1.8.4 Unwillkürliche Muskelbewegungen

Die Angaben über das Auftreten von unwillkürlichen Muskelbewegungen, die auf eine Überaktivität der subcortikalen Zentren zurückzuführen sind (189), schwanken in der Häufigkeit bis zu 95 % beim Nichtprämedizierten. Die Intensität reicht von Hypertonus über Tremor bis zu schweren Konvulsionen des gesamten Körpers (21, 50, 87, 157, 174). Nach Boralessa et al (11) lassen sich die zu 82,6 % auftretenden Myoklonien wie folgt aufschlüsseln: 34,8 % gering, 43,5 % mittelgradig, 4,3 % schwer. Die Prämedikation mit Thalamonal oder Pethidin und/oder die Vorgabe von Fentanyl können die Schwere und den Prozentsatz (15 - 80 %) dieser Störungen mildern, während Diazepam keinen Einfluß darauf hat (30, 31, 87, 157, 181, 189).

Etomidat, das nach Prämedikation (Thalamonal/Pethidin) und/oder Analgetika-Vorgabe in der 70 %igen Äthylalkohollösung per infusionem verabreicht wird, bringt positivere Ergebnisse (4 - 21,5 %) (157).

Janssen et al (92) beobachten auch beim Hund nach Etomidat-Gabe gelegentlich Muskeltremor und Myoklonien.

Etomidat-Verabreichung hat häufig Laryngospasmen zur Folge. Die Erscheinung von Husten und Singultus liegt bei Nichtprämedizierten zwischen 0 und 21 %, nach Prämedikation zwischen 0 und 13,3 % (157).

2.1.8.5 Übelkeit und Erbrechen

Nach Etomidat treten Übelkeit und Erbrechen in Höhe von 16 - 60 % auf (87, 157, 188). Nach Zacharias et al (189) können diese Erscheinungen nur geringfügig durch Prämedikation oder durch die Wahl des Lösungsmittels von Etomidat beeinflußt werden.

2.1.9 Propylenglycol, das Lösungsmittel für Etomidat (R 16659)

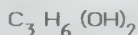
Da Etomidat (R 16659) in Wasser unlöslich ist, benötigt es einen Lösungsvermittler. Nach ungünstigen Versuchen mit Polyäthylenglycol wird Etomidat (Hypnomidate^R) als Lösung mit 35 % Propylenglycol registriert (in der zu untersuchenden Kombination mit Alfentanil/Etomidat ist Propylenglycol 45 % enthalten).

Propylenglycol (1,2-Propandiol) gehört zu den zweiwertigen Alkoholen, auch Glycole genannt (70). 1859 wird es von Charles Wurtz synthetisiert und erstmals beschrieben sowie 1932 erstmals als Ersatzlösungsmittel für das toxischere Äthylenglycol eingesetzt (158). Es ist neben Wasser das meist verwendete Lösungsmittel (2).

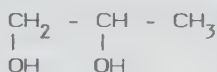
Abb. 2

Propylenglycol

Summenformel:



Strukturformel:



Es ist eine klare, fast geruchlose, süßliche Flüssigkeit, das Molekulargewicht ist 79,09. Der Siedebereich liegt bei 186° - 189° C. Es kristallisiert bei - 78° C (48).

Von den niedrig-molekularen Glykolen besitzt Propylenglycol die geringste Toxizität (70, 186). Die LD₅₀ von Propylenglycol liegt bei der Ratte i. m. bei 15 ml/kg KGW, i. v. bei 7,0 ml/kg KGW und per oral bei 28 ml/kg KGW (158).

Propylenglycol wird über die Nieren ausgeschieden und/oder im intermediären Stoffwechsel über zwei verschiedene Wege zu Lactat oder Pyruvat oxidiert, je nachdem, ob es frei oder in phosphorylierter Form vorliegt (158).

Die Oxidation ist nicht auf Lactat und Pyruvat beschränkt, es können ebenso die korrespondierenden Aldehyde gebildet werden (158).

Der Verwendungszweck von Propylenglycol ist vielfältig. In den USA ist es als Feuchthalter, Lösungs- und Konservierungsmittel auf dem Lebensmittelsektor erlaubt, während es in Deutschland als Nahrungsmittelzusatz verboten ist. Bei Kosmetika fördert es die Emulsionsbildung in Wasser/Öl-Emulsionen, wirkt als Weichmacher, Konservierungs- und Feuchthaltemittel, ferner als Lösungsmittel und Dispersor für ätherische Öle und Wirkstoffe. Weiterhin besitzt es antimikrobielle Eigenschaften und wirkt keratolytisch. Propylenglycol wird als Lösungsmittel für viele Alkaloide und Arzneimittel sowie bei der Herstellung antiseptischer Präparate, Salben und Cremes verwendet (48, 158).

Als glukogene Verbindung wird Propylenglycol zur Therapie der Ketose der Rinder eingesetzt (175).

2.2 Alfentanil (R 39209)

Das ultrakurzwirkende, mittelpotente, 1976 synthetisierte Analgetikum Alfentanil gehört in die Reihe der Opiode und stellt ein Derivat des Fentanyl (R 4263) dar (93).

2.2.1 Chemie, physikalische Daten

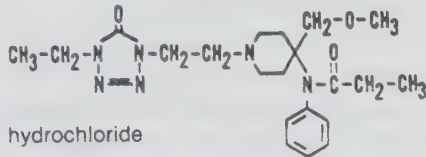
Die chemische Bezeichnung von Alfentanil lautet:

N- { 1- [2-(4-äthyl-4,5-dihydro-5-oxo-1H-tetrazol-1-yl)äthyl] -4-(methoxy-methyl)-4-piperidinyl } -N-phenylpropanamid monohydrochlorid. Es besitzt die Summenformel $C_{21} H_{32} N_6 O_3 \cdot HCl$ und das Molekulargewicht beträgt 452,98.

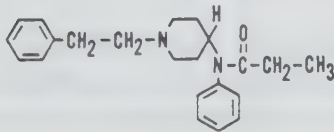
Abb. 3

Alfentanil

Strukturformeln:



Fentanyl



Alfentanil ist ein kristallines, nahezu weißes Pulver mit einem Schmelzbereich zwischen 135° - 140° C. Der pH-Wert liegt bei 4,3 - 6,0. Der pK_a -Wert ist 6,50; dies bedeutet, daß beim physiologischen pH von 7,4 nur 11 % des Stoffes ionisiert im Plasma vorliegen. Es ist in Methanol und Chloroform sehr gut, in Wasser, Äthanol und 2-Propanol gut löslich (80, 93, 102, 135). Es ist unter dem Handelsnamen Rapifen^R in einer Konzentration von 0,544 mg Alfentanilhydrochlorid/ml (entspricht 0,5 mg Alfentanil) Injektionslösung registriert (101). Des weiteren befindet es sich als Kombinationspräparat mit Etomidat in der veterinärmedizinisch-klinischen Prüfung. Hier beträgt die Konzentration 0,075 mg/ml Alfentanil.

2.2.2 Pharmakologie

2.2.2.1 Dosierung bei verschiedenen Species

Mensch:

Im Produktinformationsheft und im Beipackzettel der Fa. Janssen (101) werden folgende Dosierungen empfohlen:

a) einmalige Bolusinjektion

Kurzeingriffe (- 10 min)	15- 20 µg/kg KGW Alfentanil
mittlere Eingriffe (10-30 min)	20- 40 µg/kg KGW Alfentanil
längere Eingriffe (30-60 min)	40- 80 µg/kg KGW Alfentanil
Langzeiteingriffe (> 60 min)	80-150 µg/kg KGW Alfentanil

b) fraktionierte Bolusgaben

15 µg Alfentanil/kg KGW/15 min

c) Infusion

1 µg Alfentanil/kg KGW/min zur Aufrechterhaltung

Die Angaben aus der Literatur bewegen sich auch in diesem Bereich (33, 115, 128, 142, 145, 170).

In einer Übersicht von van Peer et al (145) schwanken die Dosen verschiedener Autoren für pharmakologische Untersuchungen zwischen 2,4 und 260 µg/kg KGW.

Als Zusatzmedikation bei der Narkoseeinleitung mit Alfentanil werden neben Etomidat auch Methohexital 1,5 mg/kg KGW und Thiopental 5 mg/kg KGW verwendet (115, 122, 142, 162).

Zur Neuroleptanalgesie mit Dehydrobenzperidol bei kurzen operativen Eingriffen geben Schockenhoff und Hoffmann (165) initial 25 µg/kg KGW Alfentanil an. Die Gesamtdosis bei 30-minütigen operativen Interventionen beläuft sich auf 40 µg/kg KGW.

Althesin/Alfentanil-Infusion führt zu gefährlichen Hypotonien (145).

Ratte:

Niemegeers et al (135) verwenden im Tail-Withdrawal-Reaction-Test (Schwanzretraktionstest) und in Toxizitätsstudien Dosen zwischen 0,02 und 160 mg/kg KGW. Die niedrigste ED_{50} beträgt 0,044 mg/kg KGW Alfentanil.

Maus:

Bei Mäusen ist die ED_{50} 0,11 mg/kg KGW. Sie wird aus steigenden geometrischen Serien zwischen 0,005 - 1,25 mg/kg KGW ermittelt (136).

Hunde:

Nach de Castro et al (18) beträgt die niedrigste Dosis, bei der eine Intubation ohne Veränderung von Herzfrequenz und Blutdruck durchgeführt werden kann, 0,005 mg/kg KGW i. v. Andere Autoren verwenden bei verschiedenartigen Untersuchungen 0,003 - 5 mg/kg KGW Alfentanil; Toxizitätsversuche werden mit bis zu 20 mg/kg KGW durchgeführt (3, 23, 54, 134, 135).

Kaninchen:

Brown et al (13, 14) experimentieren mit Bolusinjektionen zwischen 2 bis 10 μ g/kg KGW oder 6 μ g/kg KGW alle 10 min.

2.2.2.2 Wirkungseintritt und -dauer, Dosiswirkungsbeziehung, Wirkungsstärke

Die Wirkung von Alfentanil setzt sehr schnell ein und erreicht bereits nach ca. 1 min ihren Höhepunkt. Damit wirkt Alfentanil 3 bis 4 mal schneller als Fentanyl bzw. 30 mal schneller als Morphin (19, 93, 134, 135). Die Wirkungsdauer von Alfentanil ist dosisabhängig. So bewirken bei der Ratte im Tail-Withdrawal-Test 0,088 mg/kg KGW Alfentanil (entspricht der doppelten ED_{50}) 11 min, 0,176 mg/kg KGW 17,5 min, 0,352 mg/kg KGW 25 min und 0,704 mg/kg KGW 35 min chirurgische Analgesie (135).

Bei vergleichbaren Dosen wirkt Fentanyl 30 - 120 min und Morphin 90 - 300 min. Bei Mäusen beträgt die Wirkdauer von Alfentanil bei einer Dosierung von 2 mal ED_{50} weniger als 5 min, 4 mal ED_{50} 6 - 7 min und bei 1,25 mg/kg KGW, das mehr als der 10-fachen ED_{50} entspricht, 10 min (136).

Im Apomorphin-Antagonismus-Test mit Hunden erweist sich Alfentanil als potentes Antiemetikum. Die niedrigste ED_{50} bewirkt einen antiemetischen Effekt von 5 min (134, 135).

Arndt (3) beobachtet an wachen Hunden, daß zur vollen Analgesie Plasmakonzentrationen von mindestens 200 ng/ml Alfentanil nötig sind.

Nach de Castro und Mattez (19) ist beim Menschen die minimal wirksame Einzeldosis 0,0056 mg/kg KGW, die Einleitungsdosis für chirurgische Analgesie ist doppelt so hoch.

Im Vergleich zu Fentanyl ist bei Alfentanil die Wirkungsdauer 3 mal kürzer und die analgetische Potenz 2/3 kleiner (18, 93, 135).

Die Kombination mit anderen Anaesthetika wie Etomidat, Droperidol, Flunitrazepam, Methohexital und Stickoxydul potenziert die Wirkung von Alfentanil (19, 75).

2.2.2.3 Antagonisierbarkeit der Wirkung

Die Wirkungen von 0,16 mg/kg Alfentanil (entspricht der 3,64-fachen ED_{50}) bei der Ratte, die zu einem sofortigen Verlust des Stell-, Cornea- und Pinnareflexes sowie der Reaktion auf den Tail-Withdrawal-Test führt, werden durch eine einmalige Dosis zwischen 0,004 und 0,010 mg/kg KGW Naloxon vollständig aufgehoben (135). Brown und Pleuvry (14) zeigen an Kaninchen, daß sich Alfentanil effektiver als Fentanyl durch Naloxon antagonisieren läßt.

2.2.2.4 Toxikologie und Teratologie

Die akute Toxizität wird an Mäusen, Ratten, Meerschweinchen und Hunden studiert.

Die LD_{50} i. v. beträgt für Mäuse 73 mg/kg KGW, für Ratten 47,5 mg/kg KGW, für Meerschweinchen 82 mg/kg KGW und für Hunde 88 mg/kg KGW, wobei aber Rüden wesentlich empfindlicher sind (LD_{50} = 59,5 mg/kg KGW) (18, 19, 134, 135, 136).

Aus dem Verhältnis $LD_{50} : ED_{50}$ ergibt sich ein großer Sicherheitsbereich für Alfentanil. Er beträgt bei Ratten > 1080, bei Hunden > 850 und bei Mäusen > 669. Im Vergleich dazu ist für Mäuse die Sicherheitsbreite von Pethidin 7,97, Morphin 34,9 und Fentanyl 454 (134, 135, 136).

Die Verabreichung von Alfentanil an Beagles und Ratten über den Zeitraum von einem Monat führt zu zeitweiser dosisabhängiger Katatonie, Ataxie, Verlust des Stellreflexes und zeitweiliger Apnoe. Eine verminderte Futteraufnahme führt zu Gewichtsverlusten. Die Blut-, Serum- und Urinwerte bewegen sich im Normbereich. Es werden keine dosisabhängigen Schädigungen oder histopathologische Veränderungen festgestellt. Alfentanil hat keinen Einfluß auf die Organgewichte (95, 96).

Untersuchungen an männlichen und weiblichen Ratten ergeben keine Fertilitätsstörungen durch Alfentanil. Ebenso können keine embryotoxischen oder teratogenen Effekte an Ratten und Kaninchen aufgezeigt werden. Die Anwendung hoher Dosen Alfentanil bei der Mutter führt zu einer verminderten Überlebensrate der Neugeborenen (97, 98, 99, 100).

2.2.2.5 Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung

Der schnelle Wirkungseintritt von Alfentanil resultiert aus der raschen Umverteilung in gut durchblutete Gewebe. 2 min p. i. sind bei der Ratte nur noch 9 - 10 % der Dosis im zirkulierenden Blut zu finden. In der 2. - 4. min p. i. werden die höchsten Konzen-

trationen in Nebennieren, Lunge, Pankreas, Herz, Thymus, Muskelgewebe, Milz, Hoden und Gehirn registriert. Nach 6 min ist die schnelle Verteilungsphase vom zentralen zum peripheren Kompartiment abgeschlossen. In der 15. min p. i. finden sich die höchsten Gewebekonzentrationen von Alfentanil in der Leber und Niere. Daran schließt sich eine bis zur 60. min dauernde Eliminationsphase an, die durch das Auftreten von Metaboliten im Plasma charakterisiert ist. Die Metabolitenkonzentration steigt von der 8. - 15. min p. i. steil an, um dann bis zur 60. min p. i. ein Plateau zu bilden.

Daran schließt sich die 3. Phase an, die durch einen Abfall der Metabolitenkonzentration und zwar mit einer Halbwertszeit von 1,13 Stunden in den ersten 6 Stunden p. i. bzw. 7,12 Stunden bis zur endgültigen Ausscheidung gekennzeichnet ist (79, 129).

Im Vergleich zur Ratte mit $t_{1/2} () = 1,7$ min und $t_{1/2} () = 11,5$ min beträgt die Halbwertszeit von Alfentanil beim Hund 3,5 bzw. 90 min (80). Die Plasmaproteinbindung beträgt beim Menschen 92,1 %, bei der Ratte 83,6 % und beim Hund 72,9 % (127).

Die Plasmaclearance von Alfentanil ist bei allen untersuchten Species bedeutend kleiner als die Leberperfusion, so daß die Clearance von Alfentanil teilweise perfusionsunabhängig ist, wohl aber durch die metabolische Kapazität der Leber beeinflusst wird (80).

Bei der Ratte werden überwiegend innerhalb der ersten 24 Stunden Alfentanil und seine Metaboliten im Urin ausgeschieden. Vor der Exkretion erfolgt eine fast vollständige Biotransformation. Die wichtigsten Reaktionen sind oxidative O- und N-Desalkylierung, Amidhydrolyse und, in geringem Maße, aromatische Hydroxylierung am Phenylring. Die Metaboliten sind pharmakologisch inaktiv und werden hauptsächlich als Glukuronide ausgeschieden. Nur etwa 1 % unverändertes Alfentanil wird in Urin und Fäzes wiedergefunden (80).

Schüttler und Stoeckel (170) beobachten am Menschen, daß die Plasmaspiegel von Alfentanil durch die biexponentielle Funktion eines offenen Zweikompartiment-Modells beschrieben werden kann. Die Halbwertszeit von Alfentanil liegt in der Alphaphase bei ca. 4 min, die Eliminationshalbwertszeit weist einen Wert von ca. 70 min auf. Das Gesamtverteilungsvolumen beträgt 33,3 l im Gegensatz zu Morphin und Fentanyl mit 237 l bzw. 77 l.

Aus dem kleinen Gesamtverteilungsvolumen läßt sich ableiten, daß keine Gewebeakkumulation erfolgt. Damit sind keine postoperativen respiratorischen Reboundphänomene zu erwarten, die bei länger wirkenden Opioiden auftreten können (80, 117, 170).

2.2.3 Beeinflussung des Nervensystems

2.2.3.1 Zentralnervensystem

Morphine üben sowohl dämpfende als auch erregende Wirkungen auf das ZNS aus, wahrscheinlich dadurch, daß Morphin einheitlich die Aktivität von Neuronen hemmt (49). Die analgetische Wirkung beruht wahrscheinlich auf einem Angriff des Morphins an den μ -Rezeptoren im Gehirn (137). Alfentanil als auch Fentanyl sind nach Niemegeers (137) spezifische Opiatrezeptoragonisten, da sie mit anderen Rezeptoren keine nennenswerten Bindungen eingehen.

Bei Untersuchungen am Hund beobachten Wauquier et al (183, 184) einen Amplitudenanstieg und eine Verringerung der Frequenz im EEG (narkotisch-hypnotische Phase). Langsame Wellen mit großer Amplitude dauern in den subkortikalen Regionen länger an als im Cortex. Diese Ergebnisse deuten auf einen, die kortikale Suppression überdauernden, analgetischen Effekt und eine geringere hypnotische Wirkung. Dadurch scheint die Kombination mit einem Hypnotikum empfehlenswert, obwohl Alfentanil in hohen Dosen als Mononarkotikum eingesetzt werden kann. Typische subklinische EEG-Phänomene (isolierte oder multiple Spitzen) und das Auftreten von Krämpfen bei neurotoxischen Dosen erlauben eine Zuordnung von Alfentanil zu den excitatorischen Anästhetika (18).

Die Ableitung somatosensorischer Potentiale (SEP) ist das zur Zeit genaueste und praktikabelste Meßverfahren innerhalb der Analgesimetrie. Aufgrund der verschiedenen Wirkungen von Alfentanil auf die SEP kann vermutet werden, daß das Opioid mit mehreren Rezeptorsubpopulationen interagiert. Der analgetische Wirkungsort von Alfentanil ist distal vom Lemniscus bzw. Thalamus und der sedierende Wirkort ist in kortikalen Strukturen zu suchen (54).

2.2.3.2 Vegetatives Nervensystem

Alfentanil stimuliert das vegetative Nervensystem dosisabhängig. De Castro et al (18) zeigen an Hunden, daß niedrige Dosen (0,005 - 0,04 mg/kg KGW) zu einer Vagotonie führen. Bis 1,25 mg/kg KGW stellt sich ein neurovegetatives Gleichgewicht ein, anschließend (bis 5 mg/kg KGW) folgt eine Hyperaktivität des Sympathikus. Extreme Dosierung (bis 10 mg/kg KGW) führt zu einem völligen neurovegetativen Ungleichgewicht.

Die Stimulation des Sympathikus erfolgt indirekt über erhöhte Katecholaminausschüttung (18).

2.2.4 Wirkung auf das kardiovaskuläre System

Van de Water et al (182) demonstrieren an Hunden, daß es nach einer Initialdosis von 0,16 mg/kg KGW Alfentanil i. v. und darauffolgenden niedrigen Dosen zu einer Bradykardie mit partiellem AV-Block infolge erhöhter Vagusaktivität kommt. Bei höheren Dosen (> 1,25 mg/kg KGW i. v.) folgt ein leichter Anstieg der Herzfrequenz und die Rhythmusstörungen verschwinden, da jetzt die Sympathikusaktivität überwiegt. Im Dosierungsbereich zwischen 0,16 und 2,5 mg/kg KGW besitzt Alfentanil einen leicht positiv inotropen Effekt, der sich aus einem signifikanten Anstieg der linksventrikulären maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit und der Aortenblutflußgeschwindigkeit bei einem Fehlen von signifikanten Herzfrequenz- und linksventrikulären enddiastolischen Druckänderungen herleiten läßt. Der periphere und der Lungenkreislauf bleiben ebenso wie der Sauerstoffverbrauch des Myokards unbeeinflusst (182).

Ab 5 mg/kg KGW i. v. als Bolus stellt sich ein negativ inotroper Effekt ein (182). Konstante Infusionsraten (6 mg/kg/h) bei gleicher Maximaldosis ergeben nur geringe Änderungen der Herz-Kreislaufparameter. Damit erweisen sich Alfentanil und Fentanyl im Gegensatz zu Pethidin und Piritramid bei äquianalgetischen Dosen als kreislaufstabil (18).

Arndt (3) beobachtet an wachen Hunden starke Bradykardien (max. - 46 %) ohne Abfall des arteriellen Mitteldrucks (max. + 2 %).

D'Aubiul et al (23) führen Vergleichsuntersuchungen zwischen wachen und anästhesierten, künstlich beatmeteten Hunden durch. Bei wachen Hunden sinkt die Herzfrequenz signifikant ab und hat ihren Maximalabfall nach einer Dosis von 0,4 mg/kg KGW. Der diastolische Aortendruck sinkt ebenfalls signifikant, während am systolischen keine signifikanten Veränderungen beobachtet werden. Die Ergebnisse mit anästhesierten Hunden gleichen denen von van de Water et al (182).

Bei Studien am isolierten Papillarmuskel stellt sich heraus, daß Alfentanil bei äquianalgetischer Dosis die Myokardfunktion dreimal weniger beeinträchtigt als Fentanyl (171).

Hempelmann et al (75) und Schaps et al (162) finden bei 93 Patienten nach Alfentanilgabe einen dosisunabhängigen signifikanten Abfall des Blutdrucks und der Herzfrequenz, die ihre Maxima zwischen der 2. und 3. min haben. Als Ursache wird eine periphere Vasodilatation bei gleichbleibendem Herzzeitvolumen diskutiert. Potenzierend wirkt sich die Verwendung von Halothan und Lachgas aus. Durch Einsatz von Atropin (0,5 mg) kann ein Blutdruckabfall sicher vermieden werden, somit könnte eine Vagotonie als Ausdruck einer Alfentanil-bedingten Hemmung des Sympathikus die Ursache sein, ähnlich wie sie nach Fentanyl beschrieben wird.

Trotz Atropin-Prämedikation beobachtet Löffler (122) bei 32 % seiner Patienten starke Blutdruckschwankungen und bei 28 % Bradykardien.

Bei wachen prämedizierten Patienten mit Koronarerkrankung sinken der arterielle Mitteldruck um 15 %, die Herzfrequenz um 19 % bei konstantem Herzzeitvolumen (111).

Unter der modifizierten Neuroleptanästhesie mit Alfentanil und Dehydrobenzperidol erweisen sich die Kreislaufparameter, der Blutdruck und die Herzfrequenz als stabil (165).

Auch andere Autoren bestätigen die Kreislauf stabilisierende Wirkung von Alfentanil (116, 123, 130, 170).

2.2.5 Wirkung auf die Atmung

Alle Opiate beeinträchtigen die Atemfunktion durch eine Verminderung der Reaktivität bulbärer Chemorezeptoren gegenüber $P_a\text{CO}_2$ -Anstieg bzw. pH-Abfall im umgebenden Gewebe (118).

Bei Untersuchungen an wachen Hunden durch Arndt (3) ergibt sich nach steigenden Alfentanil-Dosen (10, 20, 80, 160 und 400 $\mu\text{g/kg}$ KGW alle 5 min) eine dosisproportionale Bradypnoe mit Zeichen der alveolären Hypoventilation. Bereits nach der 4. Injektion zeigen sich maximale Effekte an den Atemparametern (Atemfrequenz - 62 %, $P_a\text{O}_2$ - 35 %, $P_a\text{CO}_2$ + 34 %, Sauerstoffverbrauch - 11 %). Die nächsthöhere Dosis hat keinen zusätzlichen Effekt auf die Atmung. Trotz kompletter Analgesie ist die Sauerstoffversorgung des Organismus auch bei Spontanatmung gewährleistet.

Bei weitergehenden Versuchen mit Hunden ermitteln D'Aubiol et al (23) einen Anstieg des $P_a\text{CO}_2$ nach 0,1 mg/kg KGW Alfentanil, während der $P_a\text{O}_2$ erst nach 0,2 mg/kg KGW signifikant fällt. Bei Dosen bis 0,05 mg/kg KGW verändert sich die Atemfrequenz nicht signifikant, bei höheren Dosen wird die Atmung oberflächlich. Base

excess und pH fallen bereits nach 0,0125 mg/kg signifikant ab. Es ergibt sich eine metabolische Acidose mit erhöhtem Laktatgehalt im Plasma.

Brown et al (13) und D'Aubiol et al (23) beobachten am wachen Kaninchen nach einmaliger i. v. Injektion von Alfentanil oder Fentanyl dosisabhängige Veränderungen der Atemfrequenz und des Atemminutenvolumens. Der Abfall der Atemfrequenz erreicht nach Alfentanil in der 3. min p. i., nach Fentanyl in der 5. min p. i. seinen Höhepunkt. Ein signifikanter Abfall der Atemfrequenz bei gleichem Atemminutenvolumen ist ab 0,004 mg Alfentanil/kg KGW für 5 min nachweisbar, bei 0,006 - 0,01 mg/kg KGW sinken beide Parameter für 5 min. Höhere Dosen führen zu konvulsionsartigen Erscheinungen, wie sie auch bei Hunden beobachtet werden. Als Auslöser für diese Symptome wird ein Abfall des P_{aO_2} diskutiert (23).

Der atemdepressorische Effekt von Fentanyl dauert dosisabhängig zwischen 10 und 15 min (13).

Der P_aCO_2 nach Alfentanil erreicht ebenfalls in der 5. min sein Maximum und fällt bis zur 10. min auf die Kontrollwerte ab. Bei Fentanyl-Gabe dauert es 20 min, bis der CO_2 -Partialdruck auf den Ausgangswert absinkt. Der pH-Wert verläuft zeitlich analog dem P_aCO_2 -Wert, während sich das Standard-Bicarbonat nicht signifikant verändert. Im Vergleich mit Fentanyl erweist sich Alfentanil bei hohen Dosen als 2 mal, bei niedrigen Dosen als 3,5 mal schwächer in Hinsicht auf die Atemdepression (13).

Beim Menschen kommt es nach 0,0064 mg/kg KGW Alfentanil zu einer signifikanten Atemdepression. Die endexpiratorische CO_2 -Konzentration ist von der 2. - 9. min signifikant erhöht (106).

Suttman et al (176) stellen schon bei 0,005 mg/kg KGW einen deutlichen Einfluß auf die Blutgase fest. Nach einer Dosis von 0,01 mg/kg KGW sind die Veränderungen ausgeprägter, die Spontanatmung ist ausreichend. Bei 0,02 mg/kg KGW kommt es in allen Fällen zu pathologischen Veränderungen der Blutgase. Nach Steigerung der Dosis auf 0,04 mg/kg KGW müssen 5 von 6 Probanden wiederholt zum Atmen aufgefordert werden, um eine bedrohliche Verschlechterung der Blutgase zu verhindern.

Untersuchungen von Lehmann (118) ergeben, daß die Verminderung des Atemminutenvolumens 5 min nach der Injektion vergleichbar für Fentanyl und Alfentanil ausfällt, während die weitere Erholung auf den Ausgangswert bei Alfentanil signifikant schneller verläuft. Die Steigung der CO_2 -Antwortkurven (ein Maß für die Empfindlichkeit des bulbären Atemzentrums) ist im Gesamtkollektiv für Alfentanil nicht beeinträchtigt, während sie für Fentanyl eine deutliche Abflachung aufweist. Dies legt nahe, daß die zentrale Atemdepression nach Alfentanil eher durch eine Verminderung der Ansprechschwelle des Atemzentrums bewirkt wird.

Schaps et al (162) beobachten ab 0,5 mg/kg KGW Alfentanil i. v. bei allen Patienten eine dosisabhängige Apnoe. Sie beginnt bei dieser Dosierung ca. 35 s p. i. und ist nach ca. 3,5 min p. i. beendet. Tritt nach Absinken der O_2 -Sättigung auf 90 bis 92 % keine Spontanatmung auf, wird mit der manuellen Ventilation begonnen.

Kramer et al (111) konstatieren bei herzkranken Patienten, die sich einer Bypass-Operation unterziehen mußten, einen Abfall des P_aO_2 um 34 % und einen Anstieg des P_aCO_2 um 29 %. Bei ihnen ähneln die respiratorischen Effekte von Alfentanil denen von Fentanyl, nur daß sie früher einsetzen und von kürzerer Dauer sind.

Bei Narkosen, die durchschnittlich 97 min dauern und bei denen Analgesie durch Infusion von Alfentanil (0,130 mg/kg KGW/h) erreicht wird, sind die $P_a\text{CO}_2$ - und $P_a\text{O}_2$ -Werte 40 min nach Alfentanil-Infusionsende wieder im Normbereich (123).

Bei gleicher Anästhesiedauer muß die Atemdepression bei 11 % der mit Alfentanil und 51 % der mit Fentanyl behandelten Patienten antagonisiert werden, während die Aufwachphase für Alfentanil signifikant kürzer ist (115). Fragen et al (52, 53) beobachten gleiche Normalisierungszeiten, wenn Fentanyl und Alfentanil im Verhältnis 1:10 gegeben werden.

Hoffmann und Schockenhoff (85) sehen bei ihren Patienten keinen Fall von postoperativer Atemdepression, der eine erneute Beatmung erforderlich gemacht hätte.

2.2.6 Weitere Wirkungen von Alfentanil

Doenicke et al (33) können nach Alfentanil-Gabe keinen Histaminanstieg im Plasma registrieren.

Thoraxrigidität tritt als wichtigste Nebenwirkung bei bis zu 54 % der Patienten auf (85, 123, 165). Durch die i. v. Prämedikation von Atropin einige Minuten vor Alfentanil-Gabe wird nicht die Häufigkeit, aber die Intensität der Thoraxrigidität beeinflusst (122).

Frühzeitig einsetzende assistierte Beatmung mit Lachgas-Sauerstoffgemisch verhindert praktisch immer das Auftreten von Thoraxrigidität (85). Durch Verabreichung eines Muskelrelaxans läßt sich Thoraxrigidität vermeiden (123, 170). Colpaert und Niemegeers (22) stellen fest, daß Etomidat die durch Fentanyl bedingte Thoraxrigidität antagonisiert.

Weitere Nebenwirkungen sind Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase (36, 85, 165).

2.3 Die Kombination Alfentanil/Etomidat und ihre Anwendung bei verschiedenen Species

2.3.1 Tiermedizin

Ratte:

Die i. m. Applikation von Alfentanil und Etomidat führt zu keinem narkoseähnlichen Zustand ohne in den Bereich toxischer Dosen zu kommen. Durch i. p. Applikation einer Dosis von 0,2 mg Alfentanil und 15 mg Etomidat/kg KGW wird eine 20-minütige chirurgische Toleranz erreicht. Die Rekonvaleszenzzeit beträgt ca. 90 min (17).

Meerschweinchen:

Auch bei dieser Tierart erweist sich die i. p. Verabreichung als notwendig. 0,15 mg Alfentanil und 20 mg Etomidat/kg KGW erbringen eine 19,5-minütige chirurgische Toleranz und eine Rekonvaleszenzzeit von 85 min. Als Nachteil stellen sich die eingeschränkte Steuerbarkeit und 40 % Fehlinjektionen heraus (148).

Kaninchen:

Aufgrund häufiger Myoklonien und Excitationen wird beim Kaninchen 0,25 mg Azaperon/kg KGW i. m. prämediziert. Als Dosierung werden 0,03 mg Alfentanil und 2,0 mg Etomidat/kg KGW in der Mischspritze i. v. empfohlen, wobei individuell bis 3/4 der Einleitungsdosis nachgegeben werden muß. Die chirurgische Toleranz schwankt zwischen 5 und 9 min, die Rekonvaleszenzzeit beträgt ca. 35 min (5).

Schaf und Ziege:

Mit einer mittleren Dosierung von 0,08 mg Alfentanil und 1,2 mg Etomidat/kg KGW bei der Ziege und bei 0,018 - 0,021 mg Alfentanil und 1,2 - 1,4 mg Etomidat/kg KGW beim Schaf werden 6 min chirurgische Toleranz erzielt. Die Rekonvaleszenzzeit beträgt 13 min (180).

Kalb:

Die Dosierung von 2,25 mg Alfentanil und 173 mg Etomidat/100 kg KGW führen zu 9-minütiger chirurgischer Toleranz und einer Rekonvaleszenzzeit von 24 min (120).

Dromedar:

Nach Prämedikation von Azaperon (Stresnil^R, Fa. Janssen) 0,2 mg/kg KGW i. m. werden ca. 10 min später 0,018 mg/kg KGW Alfentanil i. v. und 1,2 mg/kg KGW Etomidat i. v. appliziert. Bei juvenilen Tieren bis 275 kg KGW wird Alfentanil/Etomidat um 20 % höher dosiert. Dabei ergeben sich ca. 15 min chirurgische Toleranz und eine Gesamtanästhesiedauer von ca. 55 min (10).

Katze:

Der Excitationsneigung in der Aufwachphase kann durch Prämedikation subklinischer Dosen Azaperon (0,25 mg/kg KGW i. m.) oder Diazepam (0,2 - 1 mg/kg KGW i. m.) in bewährter Dosierung begegnet werden, wobei Diazepam vorzuziehen ist, da es Atmung und Kreislauf nicht beeinflusst und zu keiner Anästhesiepotenzierung führt. Die Richtdosis beträgt für Alfentanil 0,03 mg/kg KGW i. v. und für Etomidat 2 mg/kg KGW i. v. in der Mischspritze, wobei mit Prämedikation von Azaperon eine 7-minütige und ohne eine 6-minütige chirurgische Toleranz erreicht wird (89).

Hund:

0,015 mg/kg KGW Alfentanil und 1,0 mg Etomidat/kg KGW ergeben eine chirurgische Toleranz von 6 min und eine Nachschlafdauer von 10 min. Nach 25 min können sich die Tiere wieder ataxiefrei bewegen (45, 160).

In der Praxis kann bei excitationsgefährdeten Tieren (Zwergrassen, Welpen, erregte und erschöpfte Tiere) Azaperon in niedriger, klinisch inapparenter Dosis (0,25 mg/kg KGW) prämediziert werden (43, 141, 178).

Nach Oberwallner und Erhardt (141) benötigen ausgewachsene Zwerghunderassen häufig, Welpen grundsätzlich die doppelte Menge der Basisdosierung.

Das ermittelte Dosisverhältnis zwischen Alfentanil 0,015 mg/kg KGW und Etomidat 1,0 mg/kg KGW scheint in praxi empfehlenswert.

2.3.2 Humanmedizin

Duret (36) testet die Alfentanil/Etomidat-Kombination an 27 Frauen, die sich kleineren gynäkologischen Eingriffen zu unterziehen haben. Er gibt zur Einleitung 0,03 mg/kg KGW Alfentanil und 0,25 mg/kg KGW Etomidat und vor der Intubation ein Muskelrelaxans. Die Anästhesie wird mit N_2O/O_2 aufrecht erhalten. Zusätzlich werden, wenn notwendig, weitere Injektionen Alfentanil/Etomidat und/oder 0,5 % Halothan verabreicht. Die Narkose verläuft bei 23 Patienten befriedigend bis gut, bei 4 Patienten schlecht, denn es treten postoperativ schwere Übelkeit und Erbrechen auf. Die Analgesie ist bei 2 Patienten nicht ausreichend, Naloxon wird nie benötigt.

Im direkten Vergleich zeigt sich die Alfentanil-(0,07 mg/kg KGW)/Etomidat-(0,2 mg/kg KGW)/ N_2O (66 %)-Anästhesie der Methohexital (1 mg/kg KGW)/Halothan (0,7 - 2,0 Vol. %)/ N_2O (66 %)-Anästhesie bezüglich Erwachen aus der Narkose (nach 3,5 min sind die Patienten ansprechbar) und postoperativer Analgesie als überlegen und ist in Effizienz und Sicherheit zumindest ebenbürtig (71).

Die Kombination Fentanyl/Etomidat und Alfentanil/Etomidat sind gleichwertig bezüglich den Auswirkungen auf Blutdruck und Herzfrequenz. Alfentanil-Patienten klagen weniger über postoperative Schläfrigkeit, jedoch treten bei 2 Patienten postoperativ ernsthafte Übelkeit, Erbrechen und Schüttelfrost auf (52, 53).

De Castro und Mattez (19) beschreiben ein Modell für die "totale intravenöse Anästhesie" (T. I. V. A.). Sie verwenden dazu Alfentanil als Analgetikum, Droperidol in niedriger Dosierung, hauptsächlich zur Verhinderung der Übelkeit, die durch Opiode induziert wird, Pankuronium als Muskelrelaxans und Etomidat oder Flunitrazepam als Hypnotikum. Das Hypnotikum, das als Infusion oder fraktioniert als Bolus gegeben wird, ersetzt das klassische N_2O und sorgt für Schlaf, Amnesie und Potenzierung der anderen Anaesthetika. Etomidat hat Vorteile gegenüber Flunitrazepam in kürzerer postoperativer Müdigkeit. Alfentanil verzögert den postoperativen Wiederbeginn der Spontanatmung weniger als Fentanyl.

Die Hauptvorteile der T. I. V. A. bestehen in einer geringen kardiovaskulären Belastung des Patienten, in der Einfachheit der Methode und der Verhinderung von Luftverunreinigung im Operationsraum durch Inhalationsgase (72).

3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1 Zielsetzung

Das Ziel dieser Arbeit soll sein, eine zur veterinärmedizinisch-klinischen Prüfung vorliegende Injektionslösung mit 0,075 mg/ml Alfentanil (R 39209 HCl) und 5 mg/ml Etomidat (R 16659) gelöst in Propylenglycol (45 %) auf ihre Tauglichkeit als i. v. Kurz-anästhesie an der Ratte zu erproben und ggf. die chirurgische Toleranzzeit durch Nachinjektion auf 15 min bzw. 30 min auszu-dehnen.

Bei den eigenen orientierenden Vorversuchen über 15 min chirurgische Toleranz und den Untersuchungen von Lutter (124) wird bei der Miktio n der Ratten rötlicher Urin beobachtet. Berger (6) registriert bei 3 Stunden dauernden Alfentanil (R 39209)/Etomidat (R 16659)-Infusionsanästhesien an Hunden intrava-sale Hämolyse. Diese Erkenntnisse führen zu weiteren Versuchs-reihen, um die Hämolyse und Hämoglobinurie, sowohl qualitativ als auch quantitativ, zu erfassen. Es werden auch in vitro Untersu-chungen mit den anästhesierenden Einzelsubstanzen und dem Lö-sungsvermittler von Etomidat (Propylenglycol) durchgeführt, um evtl. den Verursacher der Hämolyse zu ermitteln. Neben Ratten-blutproben werden auch Hunde-, Schweine-, Kaninchen- und Schaf-blutproben untersucht, um etwaige tierartliche Besonderheiten zu beobachten. Es wird folgender **Versuchsplan** aufgestellt:

Tab. 1 in vivo Versuche

Versuchs-reihe	Art der Unter-suchung	Dosis (initial)	Anästhesie-dauer	Substanz	Anzahl der Ti
A (Nr. 3.2)	Dosisermittlung, klin.Beurteilung		Kurzzeit 1 x i. v. Injektion	Alfentanil (R 39209) 0,075 mg/ml und Etomidat (R 16659) 5 mg/ml gelöst in Propylenglycol (45%) = Substanz V	18
Ugr. a		0,4 ml Alf/Eto/ kg KGW i. v.			(8)
Ugr. b		0,5 ml Alf/Eto/ kg KGW i. v.			(10)

(Ugr. = Untergruppe)

Fortsetzung Tab. 1

in vivo Versuche

Versuchsreihe	Art der Untersuchung	Dosis (initial)	Anästhesie dauer	Substanz	Anzahl der Tiere
B (Nr. 3.3)	Klin.Beurteilung, Kreislauf- und Atemparameter, Blut, Urin (10 x Blutentnahme in ca. 30 min)	0,4 ml Alf/Eto/kg KGW i. v.	Kurzzeit 1 x i. v. Injektion	Substanz V	10
C (Nr. 3.4)	Klin.Beurteilung, Blutwerte (Blutentnahme nur Vorwert u. 30 min p.i.-Wert)	0,4 ml Alf/Eto/kg KGW i. v.	Kurzzeit 1 x i. v. Injektion	Substanz V	8
D (Nr. 3.5)	Verlängerung der chir. Toleranz, klin.Beurteilung, freies Hb in Plasma u. Urin		durch Nachinjektion		44
Ugr. c		0,4 ml Alf/Eto/kg KGW i. v.	15 min chir. Toleranz	Substanz V	(17)
Ugr. d		0,4 ml Alf/Eto/kg KGW i. v.	30 min chir. Toleranz	Substanz V	(14)
Ugr. e		0,4 ml Alf/Eto/kg KGW i. v.	30 min chir. Toleranz	Initial: Alfentanil (R 39209) 0,075 mg/ml = Substanz Y und Etomidat (R 16660) (Lösungsmittel: Äthanol 70 %) 5 mg/ml = Substanz Z	(13)
		Fortsetz: 0,4 ml Eto/kg KGW i.v.		Fortsetz: Etomidat (R 16660) 5 mg/ml = Substanz Z	
E (Nr. 3.6)	Blutentnahme alle 5 min bis zum 30 min p.i. Wert = Versuchsende, Blasenpunktion zu Versuchsende, Untersuchung auf freies Hb	0,4 ml Alf/Eto/kg KGW i.v.	durch Nachinjektion 30 min chir. Toleranz	Substanz V	8

(Ugr. = Untergruppe)

Tab. 2 in vitro Versuche mit 30 min Inkubationszeit

Versuchsreihe	Art der Untersuchung	Dosis	Substanz	Anzahl der Proben
F (Nr. 3.7)	Hämolyse, freies Hb im Plasma			57
Ugr. f	visuell qualitativ u. quantitativ	0,0024 ml bzw. 0,0048 ml Subst. V, W, X, Y/ ml Blut	Substanz V: Alf/Eto Gemisch in Propylenglycol (45 %) Substanz W: Propylenglycol 45 % Substanz X: Eto (R 16659) gelöst in HCl Substanz Y: Alf _R aus Rapi-fen	(23)
Ugr. g	visuell qualitativ u. quantitativ mit CO-Oximeter	0,0024 ml bzw. 0,0048 ml Subst. V, W, X, Y/ ml Blut	Substanzen V, W, X, Y	(14)
Ugr. h	quantitativ mit modifiziertem Merckotest	0,0024 ml bzw. 0,0048 ml Subst. V, W, X, Y, Z/ml Blut	Substanzen V, W, X, Y, Z (= Eto (R 16660) (Lösungsmittel: 70 % Äthanol))	(12)
Ugr. i	visuell qualitativ u. quantitativ; zusätzlich quantitativ mit CO-Oximeter	0,008 ml bzw. 0,016 ml Subst. V, W, X, Y, Z/ml Blut	Substanzen V, W, X, Y, Z	(8)

(Ugr. = Untergruppe)

3.2 Versuchsreihe A (Dosisermittlung, klinische Parameter)

3.2.1 Material

3.2.1.1 Versuchstiere

Die Dosisermittlung wird an 18 männlichen Wistar-Ratten (Stamm ChBB Thomae) mit einem Durchschnittsgewicht von 474,4 ($\pm$ 66,2) g durchgeführt.

3.2.1.2 Injektionslösung

Etomidat (R 16659) 5 mg/ml und Alfentanil (R 39209 HCl) 0,075 mg/ml gelöst in Propylenglycol (45 %) in Stechampullen zu 20 ml.

3.2.2 Dosierung

Zur Dosisfindung werden zwei Versuchsgruppen gebildet.

Untergruppe a: 0,4 ml Alfentanil/Etomidat/kg KGW i.v. (= zweifache Hundedosis) (n = 8)

Untergruppe b: 0,5 ml Alfentanil/Etomidat/kg KGW (= zweieinhalbfache Hundedosis) (n = 10)

3.2.3 Applikation

Die vorberechnete Menge Injektionslösung wird in einer 1 ml Spritze mit physiologischer NaCl-Lösung auf 1 ml verdünnt und zügig (1 ml in ca. 2 Sekunden) in eine Schwanzvene injiziert. Zur Punktion der Vene werden Kanülen mit einem Außendurchmesser von 0,55 mm verwendet. Für diesen Zweck wird die Nadel ca. 2 cm unterhalb der Spitze abgebrochen und die beiden Enden über einen 5 cm langen durchsichtigen Silikonschlauch wieder verbunden, um bei der Punktion einer Schwanzvene durch den Rückfluß des venösen Blutes den exakten intravenösen Sitz der Kanüle anzuzeigen. Die i. v. Injektion in die Schwanzvene der Ratte bedarf einiger Übung. Die Ratte wird dazu am besten in einer Kriechröhre fixiert (42) und der Schwanz mit Äther, Xylol oder Wundbenzin abgerieben, wodurch sich die Venen erweitern und leichter auffindbar sind (55).

3.2.4 Klinische Beurteilungskriterien

Es wird ein Schema erstellt, um Reflexe und andere klinische Parameter zu erfassen, die Tiefe, Dauer und Nebenerscheinungen der Anästhesie anzeigen.

Die Prüfung des Lidreflexes wird durch Beträufeln des Auges mit physiologischer NaCl-Lösung durchgeführt. Sie ist positiv, wenn das Versuchstier die Lider bewegt und die Lidspalte schließt.

Der Ohrreflex wird durch leichtes Zwicken mit einer chirurgischen Pinzette in den Ohrtrand überprüft. Er ist positiv, wenn das Tier zuckt.

Der Zwischenzehen- und Sohlenreflex wird ebenfalls durch Zwicken mit einer chirurgischen Pinzette in die Zwischenzehen- oder Sohlenhaut überprüft. Bei positivem Reflex zieht die Ratte das Bein an.

Beim Muskeltonus wird die Relaxation des Rumpfes und der Gliedmaßen beurteilt.

Die Hyperakusie (extreme Reaktion auf laute Geräusche) wird durch Händeklatschen und durch Schlagen mit einem metallischen Gegenstand auf eine Metallplatte geprüft.

Dreht man die Ratte auf den Rücken und kann sie danach ihren Vorderkörper selbständig in Bauchlage bringen, so ist der Stellreflex positiv (167).

Außerdem wird auf Excitationen und Lautäußerungen während der Injektion, der Anästhesiezeit und der Aufwachphase geachtet.

Der Zeitraum bis zur wiederkehrenden Spontanaktivität und des endgültigen Wachseins wird gemessen.

Die Beurteilungsgrade für die klinischen Parameter werden eingeteilt in

- + = positiv
- +/- = undeutlich, unklar
- = negativ

3.3 Versuchsreihe B (klinische Beurteilung, Atem- und Kreislaufparameter)

3.3.1 Material

3.3.1.1 Versuchstiere

Es werden 10 männliche Wistar-Ratten (Stamm ChBB Thomae) mit einem Durchschnittsgewicht von 535 g (460 g - 620 g) verwendet.

3.3.1.2 Injektionslösung

0,4 ml Alfentanil/Etomidat gelöst in Propylenglycol (45 %)/kg KGW i. v. Die berechnete Dosis/Ratte wird mit physiologischer NaCl-Lösung auf 1 ml verdünnt und zügig (1 ml in ca. 2 Sekunden) intravenös appliziert.

3.3.2 Versuchsvorbereitung

Um eine Aussage über Blut- und Kreislaufparameter zu erhalten, ist es notwendig, die Ratten 3 Stunden vor dem Hauptversuch zu kanülieren. Dabei werden unter Äthernarkose die Arteria und Vena femoralis freipräpariert, die Gefäße eröffnet und die Katheter (Venenkatheter, Innendurchmesser 0,5 mm, Außendurchmesser 0,9 mm, Länge 25 cm, Fa. Braun Melsungen) bis in die Aorta abdominalis bzw. Vena cava caudalis vorgeschoben. Nach der Durchgängigkeitskontrolle mit physiologischer NaCl-Lösung werden die Katheter eingebunden, im Wundverschluß mitvernäht und am Rücken nochmals mit einem Heft fixiert. Danach werden das Operationsgebiet und die Katheter sorgfältig mit Leukoplast überklebt, um ein Herausziehen oder Abbeißen durch das Tier zu verhindern.

Nach 2 Stunden Rekonvaleszenzzeit mit Sauerstoffzufuhr (1,5 l/min) in einem geräumigen Einzelkäfig aus Makrolon werden die Ratten in den Tierstall gebracht, wo stets konstante Temperaturen und Luftfeuchtigkeit (21° C, 65 % relative Feuchte) herrschen. Dort werden sie in einen Zwangskäfig umgesetzt, die Katheter von der Leukoplastfixation befreit und nach außen geführt. Nach einstündiger Anpassungszeit wird die eigentliche Anästhesieuntersuchung durchgeführt.

3.3.3 Meßmethoden

Die Atemfrequenz wird ausgezählt und dokumentiert. Zur Bestimmung der Herzfrequenz und des mittleren arteriellen Blutdrucks sind die Tiere über ihren arteriellen Katheter mittels eines Dreiweghahnes mit einem Druckaufnehmer (P 23 ID, Fa. Gould, USA), einem A-V Pressure Monitor (Fa. American Optical Corporation, Bedford, USA), einem Cardio Scope (Fa. American Optical Corporation, Bedford, USA) und einem Schreiber (W + W Recorder 1200, Fa. Scientific Instruments, CH 7000 Basel) verbunden. Der arterielle Druck kann auch direkt am Gerät abgelesen werden.

Das Citratblut wird 10 min bei 3000 U/min zentrifugiert, anschließend das Plasma visuell qualitativ und im CO-Oximeter 282 (Fa. Instrumentation Laboratory) quantitativ auf freies Hb untersucht. Ebenso wird mit dem Urin verfahren. Für die Blutgasanalysen, den Hb-Gehalt und die Sauerstoffsättigung werden möglichst blasenfrei 0,8 ml Blut in heparinisierte 2 ml Einmalspritzen aufgezogen, die Spritzen verschlossen und in Eiswasser gelegt. Nach Versuchsende werden sie mit dem System-1302-pH/blood-gas-analyzer und dem CO-Oximeter 282 (beide Fa. Instrumentation Laboratory) untersucht.

Der Hämatokrit wird mit der Hettich Hämatokrit Zentrifuge und die Leukozytenzahl in einer Neubauer Zählkammer unter dem Mikroskop bestimmt. Es werden Doppelbestimmungen durchgeführt und der arithmetische Mittelwert gebildet.

Die Reflexe, der Muskeltonus, die Hyperakusie werden, wie unter Nr. 3.2.4 in der Versuchsreihe A (Dosisermittlung, klinische Parameter) beschrieben, geprüft.

3.3.4 Ermittlung der Meßwerte

a) Vorwerte (Wachwerte)

Ca. 10 min vor Injektion des Anästhetikagemisches werden Atemfrequenz, Herzfrequenz und mittlerer arterieller Blutdruck der Ratte bestimmt. Dann werden in eine 2 ml Einmalspritze, die bereits 0,15 ml Citrat enthält, auf 1,5 ml Blut und in eine zuvor heparinisierte 2 ml Spritze 1 ml Blut aus dem Arterienkatheter aufgezogen. Das Citratblut dient der Bestimmung von freiem Hb im Plasma, aus dem heparinisiertem Blut werden Hämatokrit, Leukozytenzahl, Hb, Sauerstoffsättigung und die Blutgase bestimmt.

b) Narkosewerte

Zur 3., 6., 9., 12., 15., 18., 21., 25. und 30. min p. i. werden Atemfrequenz, Herzfrequenz, mittlerer arterieller Blutdruck ermittelt sowie die Proben (jeweils 0,8 ml Blut) für die Blutgase, Hb und Sauerstoffsättigung genommen. Die Wiederkehr der Reflexe in Reihenfolge Lidreflex - Ohrreflex - Zwischenzehenreflex - Sohlenreflex, der Muskeltonus, der Hyperakusiezeitraum werden jeweils zu den og. Zeiten geprüft. Außerdem wird auf Excitationen, Lautäußerungen, Einsetzen der Spontanaktivität und vollständige Rekonvaleszenz (ungestörte Reaktion auf die Umwelt) geachtet und dies dokumentiert.

Zusätzlich wird in der 30. min p. i. wieder Citratblut entnommen, außerdem der Hämatokrit und die Leukozytenzahl bestimmt. Es wird versucht, Urin durch Ausdrücken der Harnblase zu gewinnen. Wo dies nicht möglich ist, wird die Ratte nach Ende des Versuches erneut mit Etomidat/Alfentanil narkotisiert, laparotomiert und die Blase punktiert.

Nach jeder Blutabnahme wird über den Arterienkatheter die Menge des abgezogenen Blutes durch ein entsprechendes Volumen an physiologischer NaCl-Lösung ersetzt.

Am Versuchsende werden die Ratten mit je 2 ml Pentobarbital (Narcoren^R) i. v. euthanasiert.

3.4 Versuchsreihe C (klinische Beurteilung, Blutwerte)

Um die häufige Blutentnahme als Fehlerquelle bei der Betrachtung der klinischen Parameter und der Blutwerte auszuschließen, wird die Versuchsreihe C durchgeführt, bei der der Ratte nur zweimal Blut in einer Gesamtmenge von ca. 2 ml entzogen wird.

3.4.1 Material

3.4.1.1 Versuchstiere

Das Durchschnittsgewicht der verwendeten 8 männlichen Wistar-Ratten (Stamm ChBB Thomae) beträgt 412,5 ($\pm$ 38,8) g.

3.4.1.2 Injektionslösung

Die individuell nach dem jeweiligen Gewicht der Ratten vorberechnete Dosis Alfentanil/Etomidat-Gemisch (Substanz V) wird mit physiologischer NaCl-Lösung auf 1 ml verdünnt und zügig über den Venenkatheter verabreicht. Die Dosierung ist 0,4 ml/kg KGW Substanz V i. v.

3.4.2 Meßmethoden

Die klinische Beurteilung erfolgt wie in Versuchsreihe A (Dosierungsmittlung, klinische Parameter), Nr. 3.2.4. Der Hb-Gehalt wird mit dem CO-Oximeter 282 (Fa. Instrumentation Laboratory) gemessen. Der Hämatokrit und die Leukozytenzahl werden, wie unter Nr. 3.3.3 beschrieben, bestimmt.

3.4.3 Versuchsvorbereitung

Mit den Tieren wird wie unter Nr. 3.3.2 (Versuchsvorbereitung) verfahren.

3.4.4 Ermittlung der Meßwerte

Es werden den Ratten jeweils 1 ml Blut über den Arterienkatheter mit zuvor heparinisierten 2 ml-Einmalspritzen abgenommen. Das Blut dient der Bestimmung von Hämatokrit, Leukozytenzahl und Hb-Gehalt. Es werden ein Vorwert (ca. 10 min vor Injektion des Anästhetikums) und ein 30 min p. i. Wert ermittelt.

3.5 Versuchsreihe D (Verlängerung der chirurgischen Toleranzzeit)

Nachdem die Kurznarkose mit dem Alfentanil/Etomidat (R 16659)-Gemisch positive Ergebnisse liefert, werden zwei weitere Versuchsreihen (Untergruppe c und d) gebildet, um die chirurgische Toleranz auf 15 min bzw. 30 min auszudehnen, damit auch länger dauernde chirurgische Eingriffe vorgenommen werden können.

Bei Ausdehnung auf 15 min chirurgische Toleranz kann eine Rotfärbung des Urins beobachtet werden, weshalb eine dritte Versuchsreihe (Untergruppe e) hinzugenommen wird, bei der das Etomidat (R 16660) nicht in Propylenglycol (45 %), sondern in Äthylalkohol (70 %) gelöst ist.

In einem Vorversuch wird geklärt, ob die Rotfärbung des Urins durch eine Hämoglobinurie oder eine Hämaturie bedingt ist. Dazu werden 2 Ratten 30 min mit Alfentanil/Etomidat narkotisiert und danach der Harn durch Punktion der Blase nach vorheriger Laparotomie gewonnen. Die Urinproben werden mit dem CO-Oximeter auf den Hb-Gehalt untersucht, anschließend 10 min bei 3000 U/min zentrifugiert. Der Überstand wird wieder mit dem CO-Oximeter untersucht. Das Sediment wird auf einem Objektträger verstrichen und mit dem Mikroskop bei ca. 400-facher Vergrößerung untersucht.

Es tritt eine Hämoglobinurie auf, wie unter Ergebnisse, Nr. 5.4, verdeutlicht wird.

3.5.1 Material

44 männliche Wistar-Ratten (Stamm ChBB Thomae) mit einem Durchschnittsgewicht von 486,6 g ($\pm$ 83,2 g).

3.5.2 Einteilung

Untergruppe c (n = 17) 15 min chirurgische Toleranz mit fertigem Alfentanil/Etomidat (R 16659)-Gemisch (= Substanz V)

Untergruppe d (n = 14) 30 min chirurgische Toleranz mit fertigem Alfentanil/Etomidat (R 16659)-Gemisch (= Substanz V)

Zusammensetzung der gebrauchsfertigen Injektionslösung (derzeit in klinischer Prüfung) (= Substanz V):

Alfentanil	0,075 mg (R 39209 HCl)
Etomidat	5 mg (R 16659)
Propylenglycol	0,45 ml
NaCl	4,5 mg
Weinsteinsäure	1 mg
H ₂ O ad	1 ml

Untergruppe e (n = 13) Initial: Alfentanil aus Rapifen^R (= Substanz Y). Etomidat (R 16660) aus Etomidat-Konzentrat. Fortsetzung über 30 min chirurgische Toleranz mit Etomidat (R 16660) (= Substanz Z)

Die Etomidat-Injektionslösung wird aus Etomidat-Konzentrat (R 16660), das sich ebenfalls in der klinischen Prüfung befindet, hergestellt. Das Etomidat-Konzentrat 125 mg/ml wird dazu mit physiologischer NaCl-Lösung auf einen Gehalt von 5 mg Etomidat/ml verdünnt (= Substanz Z).

Die Alfentanil-Lösung wird aus Rapifen^R, das pro ml 0,544 mg Alfentanilhydrochlorid enthält, das 0,5 mg Alfentanilwirksubstanz entspricht, hergestellt. Dazu wird Rapifen^R ebenfalls mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und auf eine Konzentration von 0,075 mg/ml Alfentanil gebracht (= Substanz Y).

3.5.3 Dosierung

Bei allen 3 Untergruppen wird die Anästhesie mit 0,4 ml des jeweils vorbestimmten Alfentanil/Etomidat-Gemisches/kg KGW i. v. eingeleitet und bei Untergruppe c und d fortgeführt.

Zur Fortsetzung der Anästhesie über die jeweils vorgesehene chirurgische Toleranz wird die Anästhetikallösung nach Wirkung nachinjiziert. Es wird versucht, die Narkosetiefe so zu halten, daß der Lidreflex noch erhalten ist, der Zwischenzehenreflex gerade verschwindet.

Die Tiere in Untergruppe e bekommen zur Narkoseverlängerung nur Etomidat (R 16660), verdünnt auf 5 mg Etomidat/ml (= Substanz Z).

3.5.4 Applikation

Die Injektion wird streng i. v. in eine Schwanzvene vorgenommen (Injektionsmaterial wie in Versuchsreihe A, unter Nr. 3.2.3 beschrieben). Die errechnete Initialdosis wird mit physiologischer Kochsalzlösung auf 1 ml verdünnt und zügig injiziert. In der Untergruppe e werden die Alfentanil- und Etomidat-Lösungen im gleichen Verhältnis in die Mischspritze aufgezogen und ebenfalls auf 1 ml verdünnt.

Die zur Narkoseverlängerung benötigten Injektionslösungen werden mit physiologischer Kochsalzlösung im Verhältnis 1:1 verdünnt.

3.5.5 Methodik

Die Ratten, die in einer Plexiglaskriechröhre fixiert sind, um Flucht- und Abwehrbewegungen zu verhindern, werden an einer Schwanzvene punktiert und die Kanüle mit Leukoplast fixiert. Danach werden das Anästhetikum injiziert und die Ratten im immobilisierten Zustand aus der Röhre genommen. Sie werden auf eine Zellstoffunterlage gelegt und der Schwanz mit Leukoplast auf der Tischplatte fixiert.

Bei Untergruppe c und d werden ein Teil der Ratten ($n = 19$) wieder in einen Makrolonkäfig umgesetzt, um die Rückkehr des Stellreflexes, das endgültige Wachsein sowie evtl. Excitation und Lautäußerung zu beobachten und durch Ausdrücken der Blase Urin zu gewinnen. Danach werden die Tiere mit Äther narkotisiert, laparotomiert, die Aorta abdominalis freipräpariert und kanüliert. Über die Kanüle werden 2,0 ml Citratblut abgezogen. Bei den Tieren, bei denen durch Ausdrücken kein Harn zu gewinnen ist, wird die Blase punktiert.

Die anderen Tiere aus den Untergruppen c, d, e werden bereits während des Narkoseversuches laparotomiert. Am Ende der jeweils vorgesehenen chirurgischen Toleranz von 15 bzw. 30 min wird die Aorta punktiert und ebenfalls Citratblut abgezogen. Des weiteren wird die Harnblase punktiert, um Harn zu gewinnen.

Am Versuchsende werden die Tiere mit Pentobarbital euthanasiert.

3.5.6 Meßwerte, Meßmethoden

Es wird die insgesamt verbrauchte Dosis an Anästhetika pro Ratte gemessen und die individuelle Dosis pro kg KGW berechnet. Weiterhin werden die Zeitpunkte und die Häufigkeit der Nachinjektionen registriert. Daneben werden der Zeitraum des Stellreflexverlustes und die Gesamtschlafdauer sowie evtl. Excitation und Lautäußerung festgehalten und etwaige Zwischenfälle dokumentiert.

Die Citratblutproben werden zentrifugiert (10 min bei 3000 U/min) und das überstehende Plasma mit dem Urin im CO-Oximeter 282 (Fa. Instrumentation Laboratory) quantitativ auf freies Hämoglobin untersucht.

3.6 Versuchsreihe E (Plasma- und Urinuntersuchung bei Anästhesien mit 30 min chirurgischer Toleranzzeit)

Die in Versuchsreihe D auftretenden Hämolysen sollen in ihrem zeitlichen Verlauf und zusätzlich zu Versuchsende der Urin auf freies Hb untersucht werden.

3.6.1 Material

Es werden 8 männliche Wistar-Ratten (Stamm ChBB Thomae) mit einem Durchschnittsgewicht von 423,8 ($\pm$ 44,1) g verwendet.

Als Anästhetikagemisch wird Alfentanil/Etomidat (= Substanz V) sowohl zur Einleitung als auch zur Fortsetzung der Anästhesie über eine vorgesehene 30 min chirurgische Toleranzzeit benützt und in eine Schwanzvene appliziert.

Die Initialdosis/Ratte berechnet sich aus der vorgegebenen Dosierung von 0,4 ml Alfentanil/Etomidat/kg KGW i. v. Die Verlängerung der Anästhesie erfolgt nach Wirkung, so daß der Lidreflex möglichst erhalten bleibt und der Zwischenzehenreflex gerade verschwindet. Zu Versuchsende werden die Ratten mit Pentobarbital euthanasiert.

3.6.2 Meßmethoden

Das über einen Arterienkatheter in heparinisierte Spritzen abgezogene Blut und der durch Blasenpunktion nach vorheriger Laparotomie gewonnene Urin werden bei 3000 U/min zentrifugiert. Das überstehende Plasma und der Harn werden mit dem CO-Oximeter 282 (Fa. Instrumentation Laboratory) auf freies Hb untersucht.

3.6.3 Versuchsvorbereitung

Die Ratten werden, wie unter Nr. 3.3.2 (Versuchsreihe B) beschrieben, kanüliert.

3.6.4 Ermittlung der Meßwerte

Es werden ca. 5 min vor Injektion des Anästhetikums, dann in der 5., 10., 15., 20., 25. und 30. min p. i. Blutproben von jeweils 1,2 ml genommen. Die dazu verwendeten 2 ml-Einmalspritzen werden vorher heparinisiert, um die Blutgerinnung zu verhindern. Die Urinprobe wird in der 30. min p. i. durch Blasenpunktion nach vorheriger Laparotomie gewonnen.

3.7 Versuchsreihe F (in vitro Untersuchungen)

Nachdem bei Verlängerung der Narkose mit dem fertigen Alfentanil/Etomidat (R 16659)-Gemisch auf 15 min chirurgische Toleranz alle Tiere Hämoglobinämie und Hämoglobinurie zeigen, bei 30 min chirurgischer Toleranz bei 46,2 % intravasale Hämolyse und 100 % Hämoglobinurie auftreten, und bei der 30-minütigen chirurgischen Toleranz mit Etomidat (R 16660) 38,5 % Hämoglobinämie und 100 % Hämoglobinurie haben, soll versucht werden, durch in vitro Untersuchungen den Verursacher der Hämolyse und Hämoglobinurie zu identifizieren.

3.7.1 Versuchsaufbau

Das fertige Narkosegemisch aus Alfentanil (R 39209 HCl) und Etomidat (R 16659) soll in seinen pharmakologisch wirksamen Einzelsubstanzen überprüft werden. Dazu ist es notwendig Lösungen herzustellen, die Etomidat, Alfentanil, Propylenglycol und zu Vergleichszwecken Etomidat aus Etomidat-Konzentrat (R 16660) als Einzelsubstanzen in der vorgegebenen Konzentration enthalten.

Als Rezeptur dient das Narkosegemisch (= Substanz V). Es enthält pro ml:

Alfentanil	0,075 mg	(R 39209 HCl)
Etomidat	5 mg	(R 16659)
Propylenglycol	0,45 ml	= 466 mg
NaCl	4,5 mg	
Weinsteinsäure	1 mg	
H ₂ O ad	1 ml	

Aus reinem Propylenglycol wird eine 45 %ige Lösung durch Verdünnen mit H₂O (0,45 ml Propylenglycol, H₂O ad 1 ml) hergestellt (= Substanz W).

Vom Etomidat-Pulver (R 16659) werden 5 mg abgewogen, in 0,45 ml 0,1 N Salzsäure gelöst und mit H₂O auf 1 ml im Meßkolben aufgefüllt (= Substanz X).

Alfentanil wird aus Rapifen^R, das dazu mit H₂O ad injectionem auf eine Konzentration von 0,075 mg/ml Alfentanil verdünnt wird, gewonnen (= Substanz Y).

Das Etomidat-Konzentrat (R 16660) 125 mg/ml, in dem Etomidat in anderer galenischer Zubereitung mit 70 % Äthylalkohol gelöst ist, wird mit physiologischer NaCl-Lösung auf 5 mg/ml Etomidat verdünnt (= Substanz Z).

3.7.2 Versuchsdurchführung

Um evtl. tierartliche Unterschiede bei der hämolytischen Wirkung der Anästhetika zu erkennen, werden in vitro Untersuchungen mit Hunde-, Schaf-, Schweine-, Kaninchen- und Rattenblut durchgeführt. Das zu untersuchende Blut wird beim Hund entweder aus einem arteriellen Katheter (A. carotis) oder aus der V. cephalica antebrachii, beim Schaf aus der V. jugularis, beim Schwein über einen Carotis-Katheter, beim Kaninchen durch Kanülierung der A. femoralis und bei der Ratte durch Punktion der Aorta abdominalis unter Äthernarkose gewonnen. Durch Vorgabe von 10 % 0,106 mol/l Natriumcitrat in der Spritze wird das Blut ungerinnbar in 9 bzw. 11 Reagenzgläser vorgelegt und die zu untersuchenden Lösungen in der einfachen und doppelten (um Nachinjektionen für längere chirurgische Toleranzzeiten zu simulieren) Dosierung dazu pipettiert. Nach vorsichtigem Mischen werden die Reagenzröhrchen in einen Brutschrank gebracht und 30 min bei 37° C inkubiert, anschließend mit einer Heraeus Christ Laborzentrifuge 10 min bei 3000 U/min zentrifugiert und das nun überstehende Plasma beurteilt.

Die Blutproben werden in 4 Untergruppen aufgeteilt und mit unterschiedlichen Meßmethoden auf Verfärbung bzw. tatsächlichen Hb-Gehalt des Plasmas untersucht.

Untergruppe f	Visuell qualitativ, quantitative Einschätzung je nach Rotfärbung des Plasmas:	
	- negative Hämolyse	
	+ leichte Hämolyse	
	++ mittlere Hämolyse	
	+++ starke Hämolyse	
	(Rotfärbung im Plasma sichtbar: Hb > 25 mg % (138))	
	Hundeblutproben	(n = 4)
	Kaninchenblutproben	(n = 11)
	Schweineblutproben	(n = 2)
	Schafblutproben	(n = 6)

Untergruppe g	Quantitative Messung des freien Hb im Plasma mit dem CO-Oximeter 282 (Fa. Instrumentation Laboratory)	
	Schafblutproben	(n = 12)
	Hundeblutproben	(n = 2)
Untergruppe h	Photometrische quantitative Messung mit einem modifizierten Merckotest ^R 3317, Hämoglobin. Durch Kaliumferricyanid wird Hämoglobin zu Hämiglobin oxidiert. Hämiglobin reagiert mit Kaliumcyanid unter Bildung von Hämiglobincyanid, das sich durch eine besondere Stabilität auszeichnet und photometrisch bei einer Wellenlänge von 540 nm bestimmt werden kann (146)	
	Hundeblutproben	(n = 6)
	Schafblutproben	(n = 6)
Untergruppe i	Visuell qualitative Bewertung und quantitative Messung des freien Hb im Plasma mit dem CO-Oximeter 282 (Fa. Instrumentation Laboratory)	
	Rattenblutproben	(n = 8)

3.7.3 Dosierung

Der Anteil des Blutes am Körpergewicht variiert je nach Fettansatz und Muskeltraining und beträgt bei Schaf und Hund etwa 1/12, bei Kaninchen und Ratte 1/20 und beim Schwein rund 1/22 (12, 65). Daraus errechnet sich nach der empfohlenen Dosierung von Seiler (160) für das Alfentanil/Etomidat-Gemisch 0,2 ml/kg KGW beim Hund und bei dessen Blutanteil von ca. 83 ml/kg KGW eine Dosis von 0,0024 ml Alfentanil/Etomidat/ml Blut. Analog dazu die anderen Spezies.

Es werden jeweils Untersuchungen bei einfacher und doppelter Dosierung durchgeführt.

Hund	0,0024	ml Substanz V, W, X, Y, Z/ml Blut
	0,0048	ml Substanz V, W, X, Y, Z/ml Blut
Schaf	0,0024	ml Substanz V, W, X, Y, Z/ml Blut
	0,0048	ml Substanz V, W, X, Y, Z/ml Blut
Kaninchen	0,004	ml Substanz V, W, X, Y/ml Blut
	0,008	ml Substanz V, W, X, Y/ml Blut
Schwein	0,0044	ml Substanz V, W, X, Y/ml Blut
	0,0088	ml Substanz V, W, X, Y/ml Blut

Bei der Ratte wird die in dieser Arbeit ermittelte Dosierung (0,4 ml/kg KGW Alfentanil/Etomidat-Gemisch) verwendet. Daraus ergibt sich bei einem Blutanteil von 50 ml/kg KGW eine Dosis von 0,008 ml Alfentanil/Etomidat/ml Blut.

Ratte	0,008	ml Substanz V, W, X, Y, Z/ml Blut
	0,016	ml Substanz V, W, X, Y, Z/ml Blut

4. STATISTISCHE AUSWERTUNG (159)

Aus den einzelnen Meßwerten der Versuche werden der Mittelwert, die Standardabweichung und der Standardfehler berechnet.

$$\text{Mittelwert} \quad \bar{x} = \frac{1}{n} \times \sum_{i=1}^n x_i$$

$$\text{Standardabweichung} \quad SD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

$$\text{Standardfehler} \quad SE = \frac{SD}{\sqrt{n}}$$

Es werden für jeden Parameter die Meßwerte mit dem Vorwert verglichen. Dazu werden der Friedmann-Test und der Test nach Wilcoxon und Wilcox, ein verteilungsfreier Test für den multiplen Vergleich von abhängigen Stichproben, durchgeführt.

Die Signifikanzgrenzen liegen bei $p \leq 0,05$ (signifikant) und $p \leq 0,01$ (hochsignifikant).

Bei den Ergebnissen werden der Mittelwert und die Standardabweichung angegeben.

In den Grafiken werden der Mittelwert und der Standardfehler mit seinen oberen und unteren Grenzen dargestellt.

In den Tabellen werden signifikant mit * und hochsignifikant mit ** gegenüber dem Vorwert kenntlich gemacht.

5 ERGEBNISSE

5.1 Versuchsreihe A (Dosisermittlung, klinische Parameter bei einmaliger Injektion)

Bei der streng i. v. durchgeführten Injektion treten bei insgesamt 10 Tieren aus beiden Dosisgruppen Abwehrbewegungen und Lautäußerungen auf, die auf Schmerzen während der Applikation schließen lassen. Excitationen werden zu keinem Zeitpunkt beobachtet.

Untergruppe a: n = 8

Bereits während der Injektion fallen die Tiere in einen tiefen Schlaf. Der Lidreflex ist nach durchschnittlich 2,3 ($\pm$ 0,5) min, der Ohrreflex nach 2,9 ($\pm$ 0,8) min, der Zwischenzehenreflex nach 3,8 ($\pm$ 0,9) min, der Sohlenreflex nach 4,0 ($\pm$ 0,8) min und der Stellreflex nach 6,4 ($\pm$ 1,1) min wieder positiv.

Die Hyperakusie dauert durchschnittlich von der 2. bis zur 8. min an.

Der Muskeltonus wird nach 5,8 ($\pm$ 1,8) min positiv und die Spontanaktivität setzt ca. 1 min später ein. Nach durchschnittlich 12,0 ($\pm$ 2,7) min sind die Tiere wach.

Untergruppe b: n = 10

Die Erhöhung der Dosis auf 0,5 ml Alfentanil/Etomidat/kg KGW i. v. bringt keine deutliche Verlängerung der Reflexausfälle, lediglich der Stellreflex setzt erst nach 9,1 ($\pm$ 1,4) min ein. Die Hyperakusie ist bis durchschnittlich zur 9. min positiv. Der Muskeltonus wird nach 6,5 ($\pm$ 1,5) min positiv und die Spontanaktivität setzt ebenfalls eine Minute später ein, nach 14,6 ($\pm$ 2,6) min sind die Tiere wach.

Bei 2 Ratten tritt unmittelbar nach der i. v. Injektion andauernde Apnoe bis zum Tod der Tiere auf. Da die höhere Dosierung keine wesentlichen Vorteile zeigt, sondern den Sicherheitsbereich einschränkt, wird die endgültige Dosierung für die weiteren Versuchsreihen auf 0,4 ml Alfentanil/Etomidat-Gemisch/kg KGW i. v. (= Substanz V) festgelegt.

5.2 Versuchsreihe B (klinische Beurteilung, Kreislauf- und Atemparameter bei einmaliger Injektion)

5.2.1 Klinische Beobachtungen

Die zügige Applikation der Anästhetika wird von keinerlei Schmerzäußerungen der Tiere begleitet. Bereits während der Injektion sinken die Ratten in einen tiefen Schlaf und sind voll relaxiert. Excitationen treten zu keinem Zeitpunkt auf.

Der Lidreflex fällt durchschnittlich $2,7 \left(\pm 0,48 \right)$ min aus.

Der Ohrreflex ist nach $4,5 \left(\pm 1,58 \right)$ min wieder positiv.

Der Zwischenzehen- und der Sohlenreflex stellen sich in der $5,7. \left(\pm 1,64 \right)$ min bzw. $6,3. \left(\pm 1,89 \right)$ min wieder ein.

Die Zeitspanne der Hyperakusie dauert von der $4,3. \left(\pm 2,50 \right)$ min bis zur $9,6. \left(\pm 3,95 \right)$ min.

Der Muskeltonus ist nach durchschnittlich $10,3 \left(\pm 3,65 \right)$ min positiv.

Die Spontanaktivität setzt mit einem leichten Bewegen der Barthaare in der $11,2. \left(\pm 3,94 \right)$ min ein.

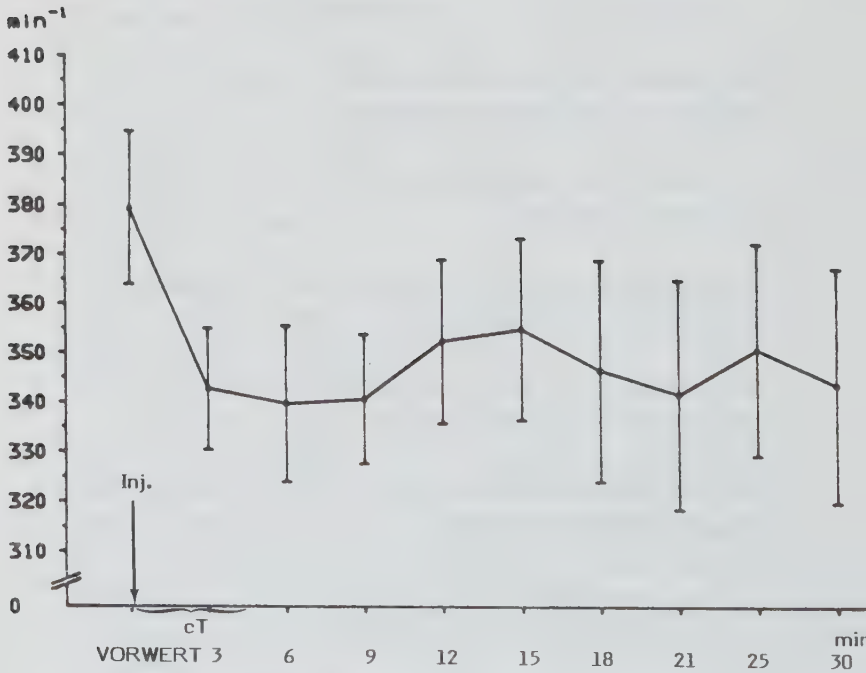
Nach durchschnittlich $14,6 \left(\pm 4,09 \right)$ min sind die Tiere wach, es wird kein Nachschlaf beobachtet.

5.2.2 Herz-, Kreislauf- und Atmungsparameter

Die **Herzfrequenz** (HF) sinkt gegenüber dem Wachwert von 379,2 ($\pm 48,65$) Schläge/min beim 3 min p. i. Wert auf 342,6 ($\pm 38,72$). In der 6. min p. i. ist der tiefste Wert mit 339,6 ($\pm 49,82$) erreicht, anschließend steigt die HF bis zur 15. min p. i. auf 354,6 ($\pm 58,34$) Schläge/min und bewegt sich bis zur 30. min p. i. zwischen 341,4 ($\pm 73,02$) und 350,4 ($\pm 67,54$) Schläge/min. Der Abfall der HF ist zu keinem Zeitpunkt signifikant.

Abb. 4, Tab. 3

Herzfrequenz

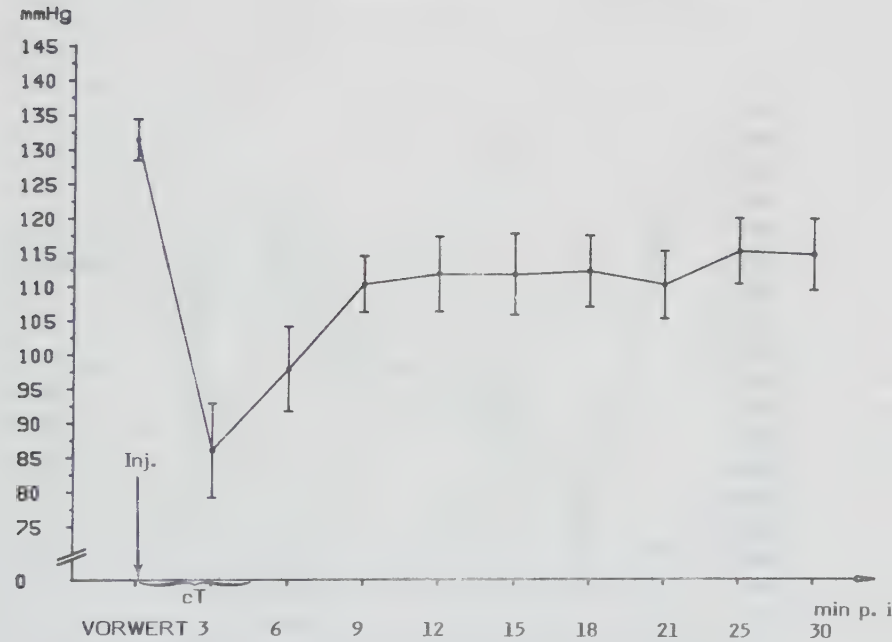


n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
$\bar{x}$	379,2	342,6	339,6	340,5	352,2	354,6	346,2	341,4	350,4	343,2
SD	48,65	38,72	49,82	41,31	52,62	58,34	70,66	73,02	67,54	74,6
SE	15,38	12,25	15,75	13,06	16,64	18,45	22,34	23,09	21,36	23,5

Der **mittlere arterielle Blutdruck** (P_a mean) ist in der 3. min p. i. auf 86,1 ($\pm 20,58$) mm Hg und in der 6. min p. i. auf 98,0 ($\pm 19,61$) mm Hg hochsignifikant gegenüber dem Vorwert mit 131,5 ($\pm 9,44$) mm Hg erniedrigt. Bis zur 9. min p. i. steigt der P_a mean auf 110,5 ($\pm 13,01$) mm Hg und erreicht in der 30. min p. i. 115,0 ($\pm 16,67$) mm Hg.

Abb. 5, Tab. 4

mittlerer arterieller Blutdruck



n	10	9	10	10	10	10	10	10	10	10
$\bar{x}$	131,5	86,1	98,0	110,5	112,0	112,0	112,5	110,5	115,5	115,0
SD	9,44	20,58	19,61	13,01	17,51	18,89	16,71	15,89	15,36	16,67
SE	2,99	6,86	6,20	4,11	5,54	5,97	5,28	5,02	4,86	5,27

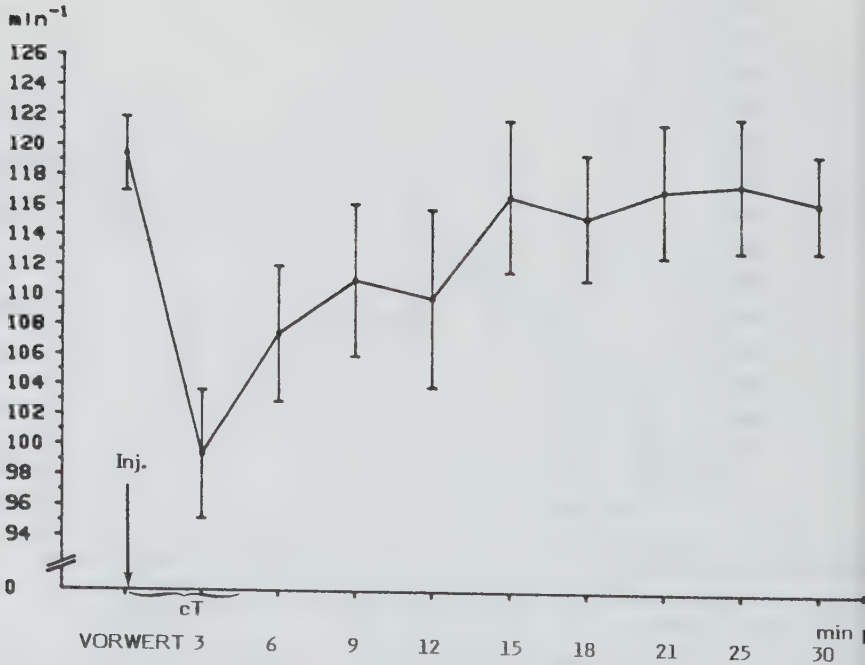
**

**

Die **Atemfrequenz** (AF) sinkt signifikant von 119,4 ($\pm 7,72$) Atemzüge/min (Vorwert) zur 3. min p. i. auf 99,4 ($\pm 13,40$) und steigt zur 6. min p. i. auf 107,4 ($\pm 14,27$) an. Von der 9. bis 25. min pendelt die Atemfrequenz zwischen 111,0 ($\pm 16,06$) und 117,4 ($\pm 13,99$). Der 30 min Wert bleibt mit 116,2 ($\pm 10,28$) im Vergleich zum Wachwert leicht erniedrigt.

Abb. 6, Tab. 5

Atemfrequenz



n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
$\bar{x}$	119,4	99,4	107,4	111,0	109,8	116,6	115,2	117,0	117,4	116,2
SD	7,72	13,40	14,27	16,06	18,77	15,95	13,21	13,93	13,99	10,08
SE	2,44	4,24	4,51	5,08	5,94	5,04	4,18	4,40	4,42	3,19

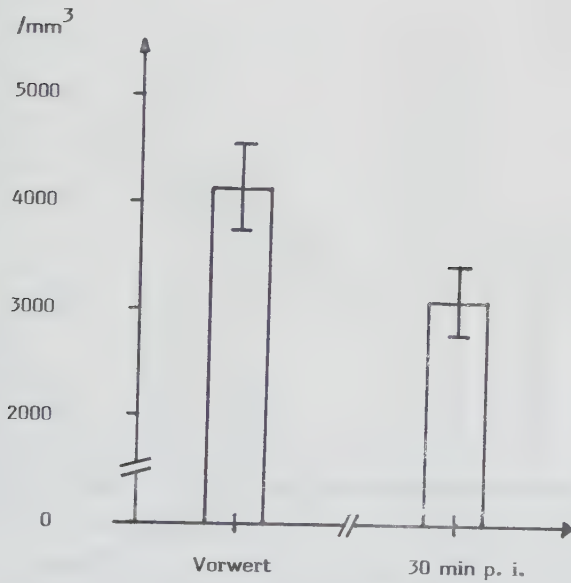
*

5.2.3 Blut, Blutgase

Die **Leukozytenzahl** erniedrigt sich signifikant von 4128 (± 1292) $/\text{mm}^3$ (Vorwert) auf 3087,5 ($\pm 1015,6$) $/\text{mm}^3$ (30 min p. i.).

Abb. 7, Tab. 6

Leukozytenzahl

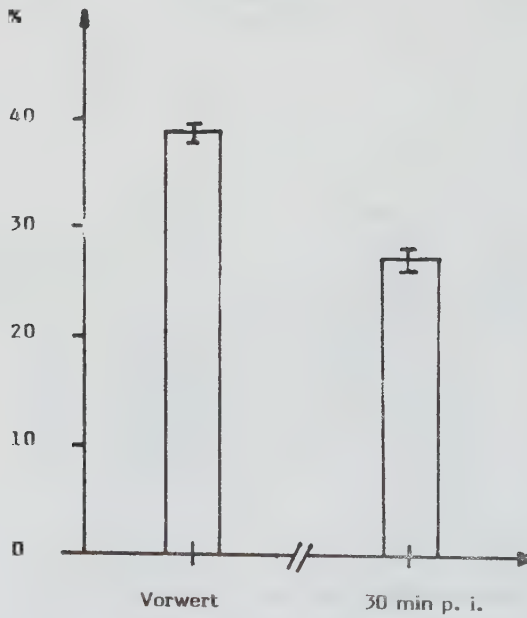


n	10	10
$\bar{x}$	4128	3087,5
SD	1292	1015
SE	408,6	321,2

Der **Hämatokrit** (Hct) fällt hochsignifikant vom Wachwert 39,1 ($\pm 2,88$) % zum 30 min p. i. Wert auf 27,3 ($\pm 2,98$) %.

Abb. 8, Tab. 7

Hämatokrit



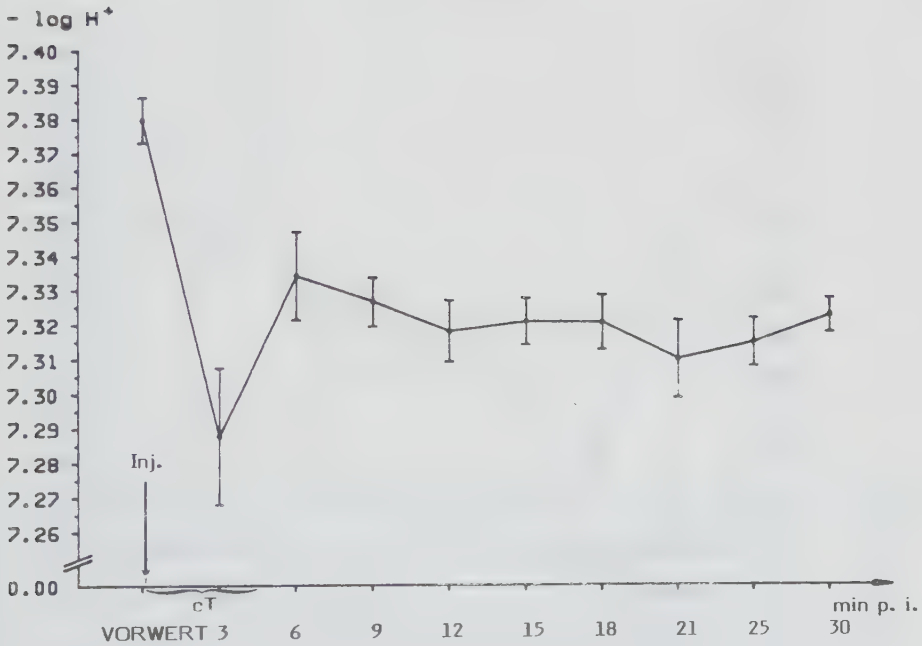
n	10	10
$\bar{x}$	39,1	27,3
SD	2,88	2,98
SE	0,9	0,94

**

Der **arterielle pH-Wert** ($-\log H^+$) ist in der 3. min p. i. mit 7,288 ($\pm 0,06$), in der 12. min p. i. mit 7,318 ($\pm 0,03$), in der 21. min p. i. mit 7,310 ($\pm 0,04$), in der 25. min p. i. mit 7,315 ($\pm 0,02$) hochsignifikant und in der 18. min p. i. mit 7,321 ($\pm 0,03$), in der 30. min p. i. mit 7,323 ($\pm 0,02$) signifikant gegenüber dem Vorwert mit 7,380 ($\pm 0,02$) erniedrigt.

Abb. 9, Tab. 8

arterieller pH-Wert

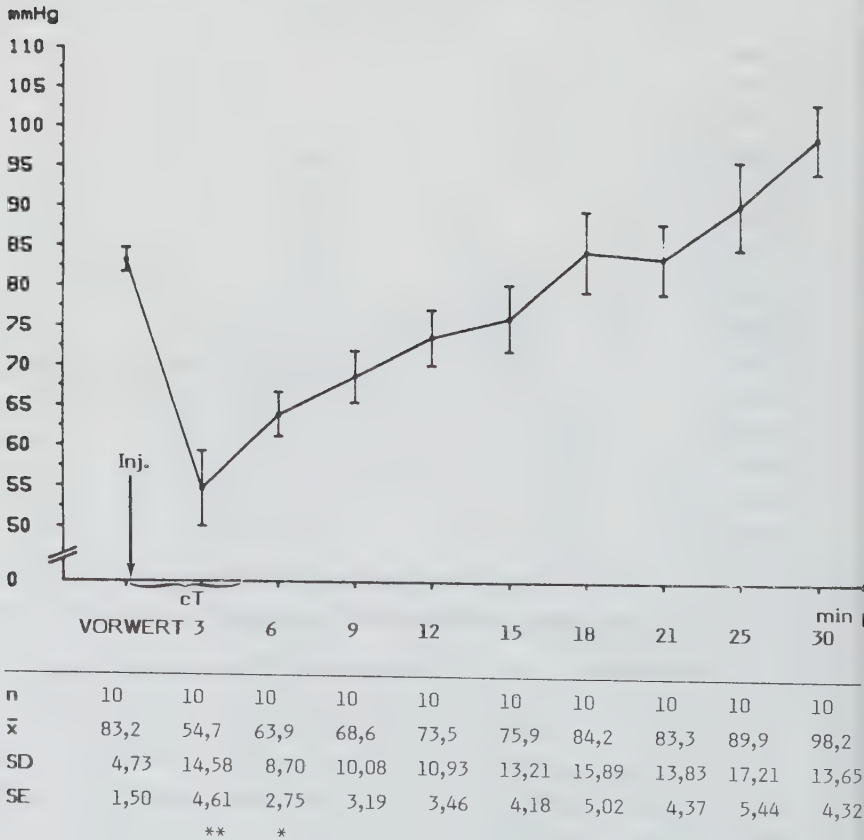


n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
$\bar{x}$	7,380	7,288	7,334	7,327	7,318	7,321	7,321	7,310	7,315	7,323
SD	0,02	0,06	0,04	0,02	0,03	0,02	0,03	0,04	0,02	0,02
SE	0,01	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
		**			**		*	**	**	*

Der **arterielle Sauerstoffpartialdruck** (P_{aO_2}) sinkt vom Vorwert 83,2 ($\pm 4,73$) mm Hg hochsignifikant auf 54,7 ($\pm 14,58$) mm Hg beim 3 min p. i. Wert und signifikant auf 63,9 ($\pm 8,70$) mm Hg beim 6 min p. i. Wert. Von der 9. bis zur 30. min p. i. steigt der P_{aO_2} kontinuierlich von 68,6 ($\pm 10,08$) mm Hg auf 98,2 ($\pm 13,65$) mm Hg.

Abb. 10, Tab. 9

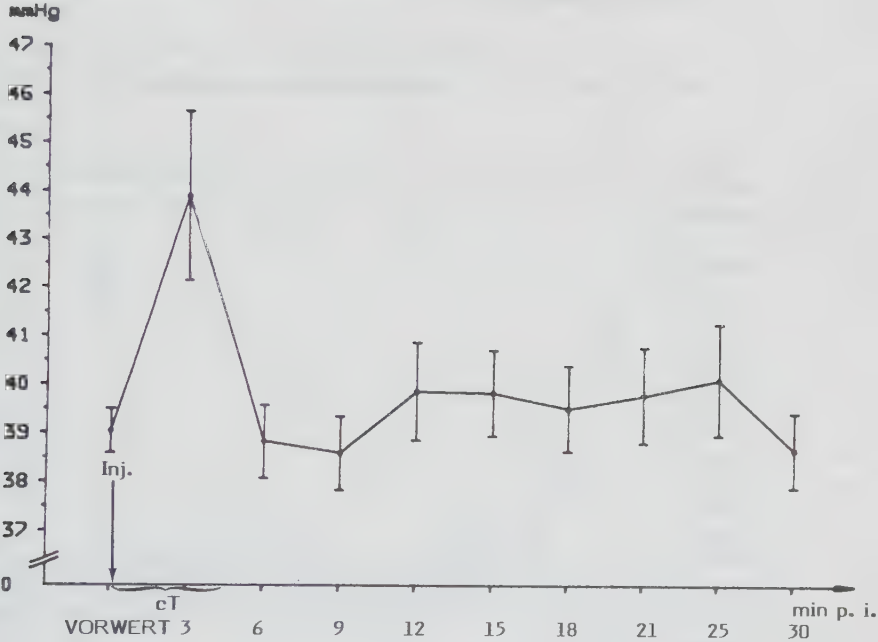
arterieller Sauerstoffpartialdruck



Der **arterielle Kohlendioxidpartialdruck** ($P_a\text{CO}_2$) steigt signifikant von 39,0 ($\pm 1,45$) mm Hg (Vorwert) auf 43,9 ($\pm 5,57$) mm Hg (3. min p. i.) und schwankt zwischen der 9. und der 25. min p. i. von 38,8 ($\pm 2,39$) mm Hg bis 40,1 ($\pm 3,69$) mm Hg, ehe er in der 30. min p. i. auf 38,7 ($\pm 2,46$) mm Hg sinkt.

Abb. 11, Tab. 10

arterieller Kohlendioxidpartialdruck



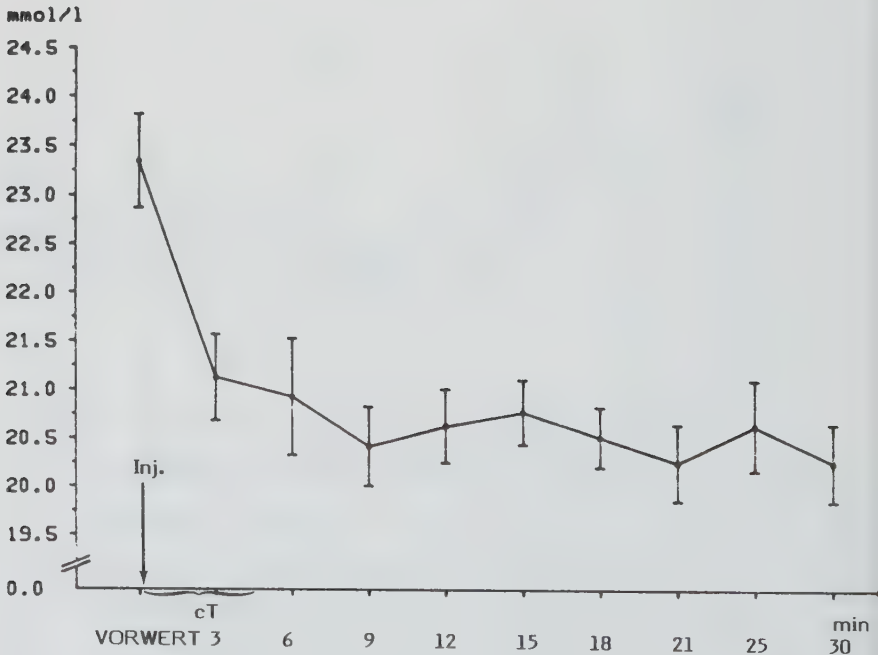
n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
$\bar{x}$	39,0	43,9	38,8	38,6	39,9	39,8	39,5	39,8	40,1	38,7
SD	1,45	5,57	2,39	2,41	3,20	2,82	2,81	3,17	3,69	2,46
SE	0,46	1,76	0,76	0,76	1,01	0,89	0,89	1,00	1,17	0,78

*

Das **arterielle aktuelle Bicarbonat** (HCO_3^-) fällt bis 6 min p. i. leicht ab, ist ab der 9. min p. i. mit 20,41 ($\pm 1,29$) mmol/l, in der 18. min p. i. mit 20,50 ($\pm 0,98$) mmol/l, in der 21. min p. i. mit 20,24 ($\pm 1,24$) mmol/l, in der 30. min p. i. mit 20,24 ($\pm 1,27$) mmol/l hochsignifikant und der 12 min p. i. Wert ist mit 20,62 ($\pm 1,20$) mmol/l signifikant gegenüber dem Vorwert mit 23,34 ($\pm 1,50$) mmol/l erniedrigt.

Abb. 12, Tab. 11

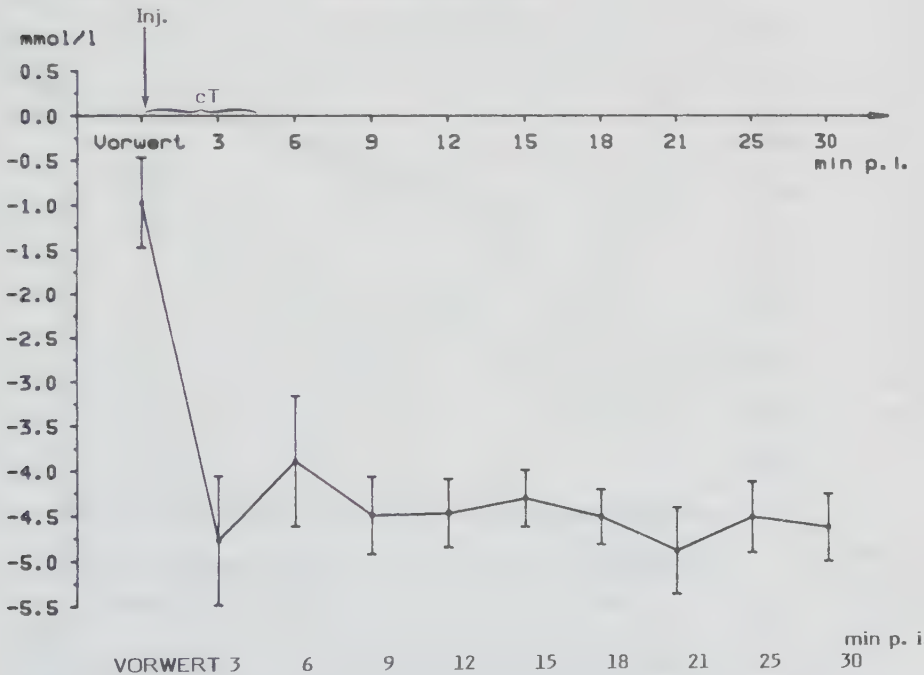
arterielles aktuelles Bicarbonat



n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
$\bar{x}$	23,34	21,12	20,92	20,41	20,62	20,76	20,50	20,24	20,62	20,24
SD	1,50	1,40	1,90	1,29	1,20	1,05	0,98	1,24	1,47	1,27
SE	0,47	0,44	0,60	0,41	0,38	0,33	0,31	0,39	0,46	0,40
				**	*		**	**	**	**

Der arterielle Base excess (BE) hat einen Vorwert von - 0,97 ($^+ 1,60$) mmol/l. Der 3 min p. i., der 9 min p. i., der 12 min p. i., der 18 min p.i., der 21 min p. i. und der 30 min p. i. Wert sind hochsignifikant erniedrigt und haben ihren niedrigsten Punkt in der 21. min p.i. mit - 4,92 ($^+ 1,53$) mmol/l und steigen zum Versuchsende wieder leicht an. Der 15 min Wert unterscheidet sich mit - 4,33 ($^+ 1,01$) mmol/l signifikant vom Vorwert.

Abb. 13, Tab. 12 arterieller Base excess

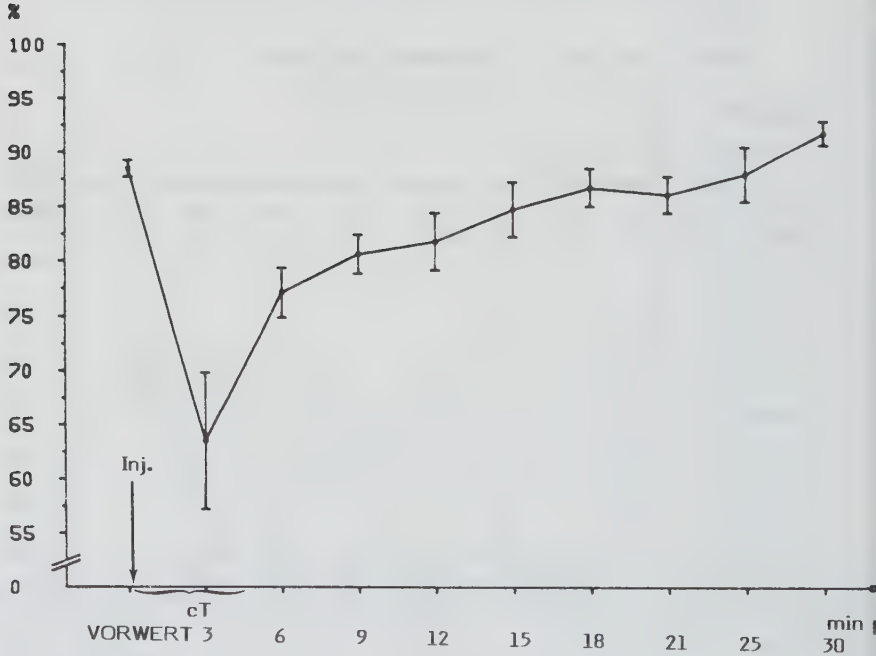


	VORWERT	3	6	9	12	15	18	21	25	30
n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
$\bar{x}$	-0,97	-4,78	-3,90	-4,51	-4,49	-4,33	-4,54	-4,92	-4,55	-4,67
SD	1,60	2,27	2,31	1,36	1,21	1,01	0,97	1,53	1,24	1,18
SE	0,50	0,72	0,73	0,43	0,38	0,32	0,31	0,48	0,39	0,37
			**		**	*	**	**	**	**

Der **arterielle Oxyhämoglobingehalt** (HbO_2) erfährt initial zur 3. und 6. min p. i. einen hochsignifikanten Abfall auf $63,5 (\pm 19,98)$ bzw. $77,1 (\pm 7,07)$ % zum Vorwert mit $88,5 (\pm 2,45)$ %. Danach steigt der HbO_2 kontinuierlich an und erreicht in der 30. min p. i. mit $91,4 (\pm 3,54)$ % sein Maximum.

Abb. 14, Tab. 13

arterieller Oxyhämoglobingehalt

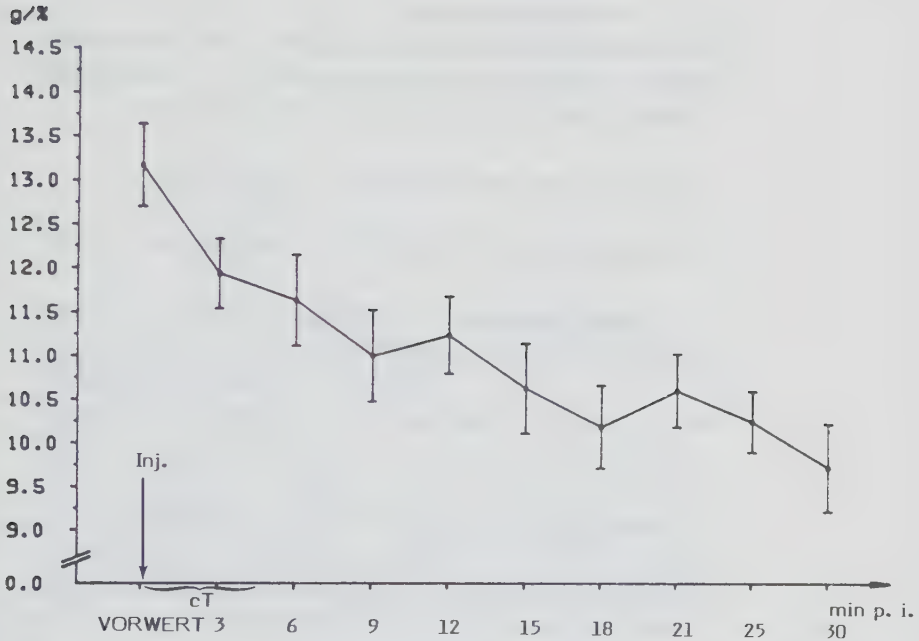


n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
$\bar{x}$	88,5	63,5	77,1	80,5	81,7	84,6	86,5	85,8	87,7	91,4
SD	2,45	19,98	7,07	5,56	8,29	7,89	5,49	5,26	7,92	3,54
SE	0,78	6,32	2,23	1,76	2,62	2,50	1,74	1,66	2,50	1,12
		**	**							

Der **arterielle Hämoglobingehalt** (Hb) beträgt beim Vorwert 13,2 ($\pm 1,48$) g/dl. Er sinkt bis zu 30. min p. i. ständig und ist in der 18. und 21. min p. i. mit 10,2 ($\pm 1,52$) bzw. 10,6 ($\pm 1,34$) g/dl signifikant, in der 25. und 30. min p. i. mit 10,3 ($\pm 1,11$) und 9,7 ($\pm 1,61$) g/dl sogar hochsignifikant erniedrigt.

Abb. 15, Tab. 14

arterieller Hämoglobingehalt



n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
$\bar{x}$	13,2	11,9	11,6	11,0	11,3	10,6	10,2	10,6	10,3	9,7
SD	1,48	1,25	1,64	1,65	1,39	1,64	1,52	1,34	1,11	1,61
SE	0,47	0,40	0,52	0,52	0,44	0,52	0,48	0,42	0,35	0,51
							*	*	**	**

5.2.4 Freies Hämoglobin in Blutplasma und Urin

Es ist zu den vorgegebenen Untersuchungszeitpunkten kein freies Hämoglobin im Blutplasma (Vorwert und 30 min p. i.) und im Urin (30 min p. i.) feststellbar.

5.3 Versuchsreihe C (klinische Beurteilung, Blutwerte bei einmaliger Injektion)

5.3.1 Klinische Beurteilung

Die Applikation des Anästhetikagemisches in den Venenkatheter verläuft bei allen Tieren excitationslos. Es werden keine Lautäußerungen und keine Abwehrbewegungen registriert.

Der Lidreflex fällt durchschnittlich $2,9 (\pm 2,0)$ min aus.

Der Ohreflex stellt sich nach $4,6 (\pm 2,7)$ min wieder ein.

Der Zwischenzehenreflex und der Sohlenreflex sind nach $4,6 (\pm 2,6)$ min bzw. $5,3 (\pm 3,0)$ min wieder positiv.

Der Zeitraum der Hyperakusie dauert von der 4. $(\pm 2,4)$ min bis zur 10. $(\pm 3,4)$ min.

Der Muskeltonus wird $6,5 (\pm 2,9)$ min p. i. wieder positiv.

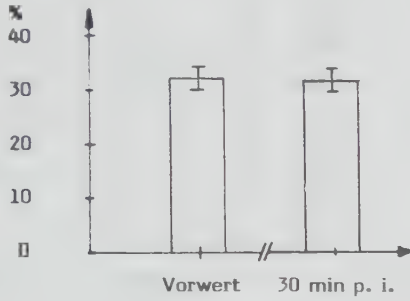
Die Spontanaktivität setzt mit leichten Bewegungen der Barthaare und der Ohrmuscheln in der 7,9. $(\pm 2,9)$ min wieder ein.

Nach $12,8 (\pm 3,2)$ min sind die Tiere wach, es wird kein Nachschlaf beobachtet.

5.3.2 Blutparameter

Der **Hämatokrit** sinkt von 32,6 ($\pm$ 6,3) % zu Versuchsbeginn auf 31,8 ($\pm$ 6,6) % 30 min p. i.

Abb. 16

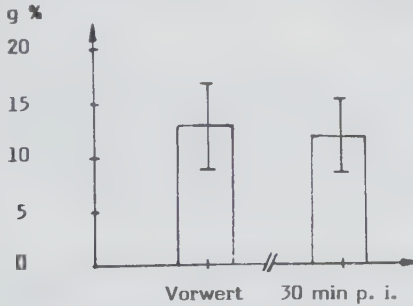


Tab. 15

n	8	8
$\bar{x}$	32,6	31,8
SD	6,3	6,6
SE	2,2	2,3

Der **Hb-Gehalt** des Blutes fällt hochsignifikant von 12,75 ($\pm$ 0,98) g % auf 11,85 ($\pm$ 1,09) g % 30 min p. i.

Abb. 17



Tab. 16

n	8	8
$\bar{x}$	12,75	11,85
SD	0,98	1,09
SE	0,35	0,39

**

Die Anzahl der **Leukozyten/mm³** erniedrigt sich signifikant von 3800,6 (⁺ 882,2) auf 3121,0 (⁺ 932,3).

Abb. 18



Tab. 17

	Vorwert	30 min p. i.
n	8	8
$\bar{x}$	3800,6	3121,9
SD	882,2	932,3
SE	311,9	329,6

*

5.4 Versuchsreihe D (Verlängerung der chirurgischen Toleranzzeit)

Die Injektion der Anästhetikallösung in die Schwanzvene erzeugt bei über der Hälfte der Ratten deutliche Abwehrbewegungen und Lautäußerungen, die auf eine Schmerzreaktion schließen lassen. Diese Beobachtung stimmt mit Versuchsreihe A überein, steht aber im Gegensatz zu Versuchsreihe B und C.

Im Vorversuch zeigt sich, daß der Hb-Gehalt im Überstand vor und nach dem Zentrifugieren gleich ist. Im Sediment sind keine Erythrozyten oder Fragmente von ihnen feststellbar. Es handelt sich somit um eine Hämoglobinurie.

Die Injektatmenge richtet sich jeweils nach der unmittelbaren Wirkung (Wiedereintritt der chirurgischen Toleranz).

5.4.1 Untergruppe c

Der Stellreflex ist bei vorgegebenen 15 min chirurgische Toleranz nach durchschnittlich 19,8 ($\pm$ 2,64) min wieder positiv, die Schlafdauer beträgt 23,9 ($\pm$ 4,26) min.

62,5 % der Ratten benötigen eine, jeweils 18,75 % zwei bzw. drei Nachinjektionen. Die erste Narkoseverlängerung wird in der 7. ($\pm$ 2,45), die zweite in der 10,8. ($\pm$ 2,71) und die dritte in der 12,33. ($\pm$ 2,08) min durchgeführt.

Der Gesamtverbrauch für die 15 min chirurgische Toleranz beläuft sich auf 0,84 ($\pm$ 0,22) ml Alfentanil/Etomidat/kg KGW.

Der Gehalt an freiem Hämoglobin beträgt nach 15 min chirurgischer Toleranzanästhesie im Plasma 0,12 ($\pm$ 0,06) g % und im Urin 0,89 ($\pm$ 0,85) g %.

5.4.2 Untergruppe d

Nach 36,2 ($\pm$ 4,42) min stellt sich bei vorgegebener 30 min chirurgischer Toleranz der Stellreflex ein und nach 43,1 ($\pm$ 7,84) min sind die Tiere wach.

Zur Narkoseverlängerung sind bei 7,69 % der Tiere eine, bei 53,85 % drei und bei 38,46 % vier Nachinjektionen nötig.

Die erste Nachinjektion wird in der 6,4. ($\pm$ 4,35), die zweite in der 9,9. ($\pm$ 2,78), die dritte in der 17,5. ($\pm$ 3,71) und die vierte in der 25. ($\pm$ 2,24) min durchgeführt.

Die Tiere verbrauchen für 30 min chirurgische Toleranz pro kg KGW 1,32 ($\pm$ 0,34) ml Alfentanil/Etomidat.

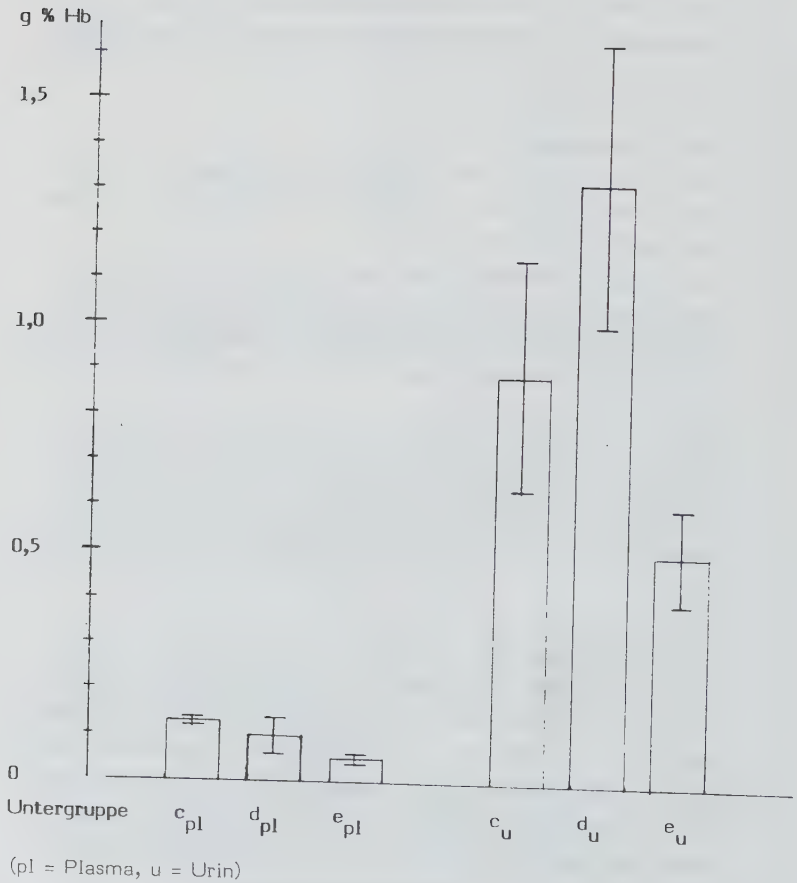
Der Spiegel an freiem Hb beträgt nach 30 min chirurgischer Toleranzzeit im Plasma 0,09 ($\pm$ 0,10) g % und im Harn 1,32 ($\pm$ 0,93) g %.

5.4.3 Untergruppe e

Die Fortsetzung der Anästhesie über angestrebte 30 min chirurgische Toleranz nur mit dem Hypnotikum Etomidat erfordert bei 15,38 % der Tiere (n = 13) drei, bei 61,54 % vier, bei jeweils 7,69 % fünf, sechs bzw. acht Nachinjektionen. Das Anästhetikum wird durchschnittlich in der 4,2. ($\pm$ 0,99) zum ersten, in der 8.6. ($\pm$ 3,20) zum zweiten, in der 13,9. ($\pm$ 5,31) zum dritten und in der 20,3. ($\pm$ 6,71) min zum vierten Mal nachgegeben.

Der Gesamtverbrauch beträgt 9 mg/kg KGW Etomidat (= Substanz Z) und 0,4 ml/kg KGW Alfentanil (0,075 mg/ml) (= Substanz Y). Die Konzentration an freiem Hb beträgt nach 30 min chirurgischer Toleranzanästhesie im Plasma 0,05 ($\pm$ 0,05) g %, im Urin 0,5 ($\pm$ 0,35) g %.

Abb. 19 Gehalt an freiem Hb in Plasma und Urin



Tab. 18

Untergruppe	c _{pl}	d _{pl}	e _{pl}	c _u	d _u	e _u
n	17	14	13	17	14	13
$\bar{x}$	0,12	0,09	0,05	0,89	1,32	0,5
SD	0,06	0,10	0,05	0,85	0,93	0,35
SE	0,01	0,03	0,01	0,21	0,25	0,10

(pl = Plasma, u = Urin)

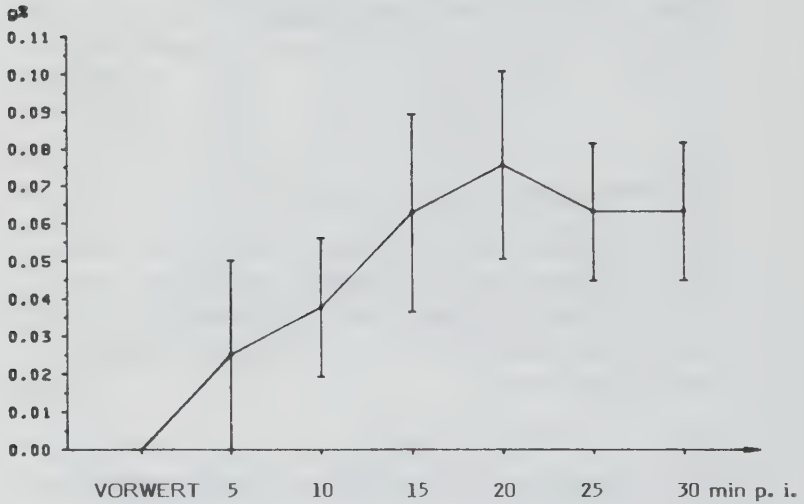
Auf die Erfahrungen der Versuchsreihe B (klinische Beurteilung, Atem- und Kreislaufparameter) aufbauend, werden keine Plasma- und Urinwerte bezüglich freies Hb ermittelt. (Es wird angenommen, daß präanästhetisch keine intravasale Hämolyse bzw. Hämoglobinurie besteht.)

5.5 Versuchsreihe E (Plasma- und Urinuntersuchung bei Anästhesie mit 30 min chirurgischer Toleranzzeit)

Die Initialinjektion des Anästhetikagemisches (Substanz V) wird bei über der Hälfte der Ratten von Lautäußerungen und Abwehrbewegungen, die auf Injektionsschmerzen hindeuten, begleitet. In der Einschlafphase treten keine Excitationen auf.

Der freie **Hb-Gehalt** im Plasma ist beim Vorwert 0 g %. Er steigt in der 5. min p. i. auf 0,03 ($\pm$ 0,07) g %, in der 10 min p. i. auf 0,04 ($\pm$ 0,05), in der 15. min p. i. auf 0,06 ($\pm$ 0,07) g % und erreicht in der 20. min p. i. sein Maximum mit 0,08 ($\pm$ 0,07) g %. Zur 20. min p. i. sinkt der Hb-Plasmaspiegel auf 0,06 ($\pm$ 0,05) g % und bleibt bis Versuchsende (30 min p. i.) konstant bei 0,06 ($\pm$ 0,05) g %.

Abb. 20, Tab. 19 freies Hb im Plasma während 30 min chirurgischer Toleranzanästhesie



n	8	8	8	8	8	8	8
$\bar{x}$	0,01	0,03	0,04	0,06	0,08	0,06	0,06
SD	0	0,07	0,05	0,07	0,07	0,05	0,05
SE	0	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02

Im Urin beträgt der Gehalt an freiem Hb zu Versuchsende (30 min p. i.) 0,1 ($\pm$ 0,2) g %.

5.6 Versuchsreihe F (in vitro Untersuchungen)

Wie bereits unter 3.7.1 ausführlich erläutert, folgt zur besseren Unterscheidung eine Kurzinformation über den Inhalt der verschiedenen Substanzen.

Substanz V: Fertiges Anästhetikagemisch mit Alfentanil/Etomidat, Propylenglycol 45 %.

Substanz W: 45 %iges Propylenglycol.

Substanz X: Etomidat (R 16659)-Pulver, gelöst in 0,1 N-Salzsäure.

Substanz Y: Alfentanil aus Rapifen^R.

Substanz Z: Etomidat (R 16660), gelöst in 70 % Äthylalkohol.

5.6.1 Untergruppe f

Es treten bei **4 Hundeblutproben** bei einfacher Dosierung von Substanz V dreimal leichte, einmal mittlere, bei doppelter Dosis zweimal mittlere und zweimal starke Hämolysen auf. Bei Substanz W sind einfach dosiert zwei Proben mittel und zwei stark, bei doppelter Dosierung eine Probe leicht, drei stark hämolytisch. Die Proben mit den Substanzen X, Y und der Leerwert sind bei einfacher und doppelter Dosierung nicht hämolytisch, lediglich einmal tritt leichte Hämolyse bei doppelter Dosierung von Substanz Y auf.

Tab. 20

Hämolyse	Subst. V		Subst. W		Subst. X		Subst. Y		Leerwert
	e.D.	d.D.	e.D.	d.D.	e.D.	d.D.	e.D.	d.D.	
negativ	0	0	0	0	4	3	4	4	4
leicht (+)	3	0	0	1	0	1	0	0	0
mittel (++)	1	2	2	0	0	0	0	0	0
stark (+++)	0	2	2	3	0	0	0	0	0

(e. D. = einfache Dosierung, d. D. = doppelte Dosierung)

2 Schweineblutproben sind bei einfacher Dosierung von Substanz V einmal nicht, einmal leicht, von Substanz W zweimal leicht, bei doppelter Dosierung von Substanz V einmal leicht und einmal mittel, von Substanz W zweimal mittel hämolytisch. Die mit den Substanzen X, Y inkubierten Proben und der Leerwert sind nicht hämolytisch.

Tab. 21

Hämolyse	Subst. V		Subst. W		Subst. X		Subst. Y		Leerwert
	e.D.	d.D.	e.D.	d.D.	e.D.	d.D.	e.D.	d.D.	
negativ	1	0	0	0	2	2	2	2	2
leicht (+)	1	1	2	0	0	0	0	0	0
mittel (++)	0	1	0	2	0	0	0	0	0
stark (+++)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

(e. D. = einfache Dosierung, d. D. = doppelte Dosierung)

Von 11 untersuchten **Kaninchenblutproben** zeigen bei einfacher Dosierung von Substanz V fünf keine, fünf leichte, eine mittlere, von Substanz W vier keine, fünf leichte, zwei mittlere, von den Substanzen X, Y und dem Leerwert jeweils sieben keine und vier leichte Hämolyse. Mit der doppelten Dosierung ergibt sich mit Substanz V zweimal keine, siebenmal leichte und zweimal starke, mit Substanz W siebenmal leichte, zweimal mittlere und zweimal starke, mit Substanz X sechsmal keine, fünfmal leichte und in Substanz Y siebenmal keine und viermal leichte Hämolyse.

Tab. 22

Hämolyse	Subst. V		Subst. W		Subst. X		Subst. Y		Leerwert
	e.D.	d.D.	e.D.	d.D.	e.D.	d.D.	e.D.	d.D.	
negativ	5	2	4	0	7	6	7	7	7
leicht (+)	5	7	5	7	4	5	4	4	4
mittel (++)	1	2	2	2	0	0	0	0	0
stark (+++)	0	0	0	2	0	0	0	0	0

(e. D. = einfache Dosierung, d. D. = doppelte Dosierung)

Bei den 6 **Schafblutproben** tritt bei einfacher Dosierung von Substanz V dreimal leichte, dreimal mittlere, von Substanz W zweimal leichte, viermal mittlere, bei doppelter Dosierung von Substanz V zweimal mittlere, viermal starke und von Substanz W sechsmal starke Hämolyse auf. Die Proben mit den Substanzen X, Y und der Leerwert werden nicht hämolysiert.

Tab. 23

Hämolyse	Subst. V		Subst. W		Subst. X		Subst. Y		Leerwert
	e.D.	d.D.	e.D.	d.D.	e.D.	d.D.	e.D.	d.D.	
negativ	0	0	0	0	6	6	6	6	6
leicht (+)	3	0	2	0	0	0	0	0	0
mittel (++)	3	2	4	0	0	0	0	0	0
stark (+++)	0	4	0	6	0	0	0	0	0

(e. D. = einfache Dosierung, d. D. = doppelte Dosierung)

Die Betrachtung der gesamten Blutproben ergibt:

Tab. 24

Hämolyse	Subst. V		Subst. W		Subst. X		Subst. Y		Leerwert
	e.D.	d.D.	e.D.	d.D.	e.D.	d.D.	e.D.	d.D.	
negativ	6	2	4	0	19	17	19	19	19
leicht (+)	12	8	9	8	4	6	4	4	4
mittel (++)	5	5	8	4	0	0	0	0	0
stark (+++)	0	8	2	11	0	0	0	0	0

(e. D. = einfache Dosierung, d. D. = doppelte Dosierung)

5.6.2 Untergruppe g

Die Untersuchung der Hundeblutproben ($n = 2$) mit dem CO-Oximeter 282 ergibt einen Gehalt an freiem Hämoglobin bei einfacher Dosierung für die Substanzen V, W, X, Y und dem Leerwert von 0,0 g %, bei doppelter Dosierung für die Substanz V 0,05 ($\pm 0,07$), für die Substanz W 0,1 g %, für die Substanzen X und Y 0,0 g %.

Bei den Schafblutproben ($n = 12$) ergeben sich folgende Werte an freiem Hb im Plasma:

a) bei einfacher Dosierung:	Substanz V	0,08 ($\pm$ 0,06)	g %
	Substanz W	0,09 ($\pm$ 0,03)	g %
	Substanz X	0,0	g %
	Substanz Y	0,0	g %
	Leerwert	0,0	g %

b) bei doppelter Dosierung:	Substanz V	0,16 ($\pm$ 0,07)	g %
	Substanz W	0,21 ($\pm$ 0,08)	g %
	Substanz X	0,02 ($\pm$ 0,04)	g %
	Substanz Y	0,0	g %

5.6.3 Untergruppe h

Es ergeben sich nachstehende Mengen an freiem Hb im Plasma:
Hundeblutproben (n = 6)

a) bei einfacher Dosierung	Substanz V	0,13 ($\pm$ 0,07)	g %
	Substanz W	0,14 ($\pm$ 0,08)	g %
	Substanz X	0,09 ($\pm$ 0,02)	g %
	Substanz Y	0,08 ($\pm$ 0,02)	g %
	Substanz Z	0,09 ($\pm$ 0,02)	g %
	Leerwert	0,09 ($\pm$ 0,02)	g %

b) bei doppelter Dosierung	Substanz V	0,14 ($\pm$ 0,09)	g %
	Substanz W	0,16 ($\pm$ 0,01)	g %
	Substanz X	0,09 ($\pm$ 0,02)	g %
	Substanz Y	0,09 ($\pm$ 0,03)	g %
	Substanz Z	0,09 ($\pm$ 0,02)	g %

Schafblutproben (n = 6)

a) bei einfacher Dosierung	Substanz V	0,17 ($\pm$ 0,05)	g %
	Substanz W	0,18 ($\pm$ 0,07)	g %
	Substanz X	0,18 ($\pm$ 0,05)	g %
	Substanz Y	0,17 ($\pm$ 0,04)	g %
	Substanz Z	0,17 ($\pm$ 0,04)	g %
	Leerwert	0,15 ($\pm$ 0,08)	g %

b) bei doppelter Dosierung	Substanz V	0,18 (+ 0,08) g %
	Substanz W	0,19 (+ 0,1) g %
	Substanz X	0,17 (+ 0,07) g %
	Substanz Y	0,16 (+ 0,05) g %
	Substanz Z	0,17 (+ 0,04) g %

5.6.4 Untergruppe i

Es treten bei 8 untersuchten Rattenblutproben bei einfacher Dosierung von Substanz V einmal keine, fünfmal leichte, zweimal mittlere, bei doppelter Dosis dreimal leichte und fünfmal mittlere Hämolysen auf. Bei Substanz W sind einfach dosiert sechs Proben leicht, zwei Proben mittel, bei doppelter Dosierung eine Probe leicht, vier Proben mittel und drei Proben stark hämolytisiert. Einfache Dosierung von Substanz X ergibt sechsmal keine, zweimal leichte, doppelte Dosierung dreimal keine und fünfmal leichte Hämolyse. Die Substanz Y zeigt für einfache und doppelte Dosis gleiche Ergebnisse wie der Leerwert, so ergeben sich sechsmal keine und zweimal leichte Hämolyse. Bei einfacher und doppelter Dosierung von Substanz Z ergeben sich jeweils fünfmal keine und dreimal leichte Hämolyse.

Tab. 25

Hämolyse	Subst. V		Subst. W		Subst. X		Subst. Y		Subst. Z		Leerwert
	e.D.	d.D.	e.D.	d.D.	e.D.	d.D.	e.D.	d.D.	e.D.	d.D.	
negativ	1	0	0	0	6	3	6	6	5	5	6
leicht (+)	5	3	6	1	2	5	2	2	3	3	2
mittel (++)	2	5	2	4	0	0	0	0	0	0	0
stark (+++)	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0

(e. D. = einfache Dosierung, d. D. = doppelte Dosierung)

Die quantitative Untersuchung der 8 Rattenblutproben auf freies Hb im Plasma mit dem CO-Oximeter 282 ergibt folgende Werte:

a) bei einfacher Dosierung:	Substanz V	0,11 ($\pm$ 0,06)	g %
	Substanz W	0,13 ($\pm$ 0,05)	g %
	Substanz X	0,03 ($\pm$ 0,05)	g %
	Substanz Y	0,03 ($\pm$ 0,05)	g %
	Substanz Z	0,04 ($\pm$ 0,05)	g %
	Leerwert	0,03 ($\pm$ 0,05)	g %

b) bei doppelter Dosierung:	Substanz V	0,16 ($\pm$ 0,05)	g %
	Substanz W	0,21 ($\pm$ 0,08)	g %
	Substanz X	0,06 ($\pm$ 0,05)	g %
	Substanz Y	0,03 ($\pm$ 0,05)	g %
	Substanz Z	0,04 ($\pm$ 0,05)	g %

5.6.5 Kurzzusammenfassung der in vitro Ergebnisse

Aus den in vitro Versuchen wird ersichtlich, daß die Propylenglycol enthaltenden Substanzen V und W die Blutproben bedeutend stärker hämolysieren als die propylenglycolfreien.

6 DISKUSSION

6.1 Vorwerte (Wachwerte)

Obwohl die Vorwerte zu den Atem- und Kreislaufparametern den Ratten in sehr engen Käfigen, die ihre Bewegungsfreiheit stark einschränken, abgenommen werden müssen, liegen die Parameter mittlerer arterieller Druck, Herz- und Atemfrequenz im Rahmen der physiologischen Grenzen, die bei Ratten einen großen Spielraum haben (163, 164, 167).

6.2 Applikationsform

Nach einiger Übung ist die i. v. Injektion in eine Schwanzvene der Ratte nach ihrer Fixation in einer Kriechröhre ohne Schwierigkeiten durchführbar. Für ein Injektionskurzanästhesiemodell ist die i. v. Applikation eine unbedingte Voraussetzung, da nur so die Gesamtmenge des Narkotikums gleichzeitig im Plasma zur Verfügung steht, während sie bei i. m. und i. p. Applikation mehr oder weniger langsam resorbiert wird. Die i. m. und die i. p. Injektion sind leichter durchführbar, jedoch läßt sich die Narkosetiefe nicht so exakt steuern als bei einer intravenösen Verabreichung. Auch können bei der i. p. Applikation Fehlinjektionen bis zu 20 % auftreten (z. B. durch Injektion in den Verdauungstrakt, subcutane Injektion, retroperitoneale Injektion und Injektion in die Harnblase oder Hodenfettkörper) (55, 125, 179).

6.3 Dosis

Die Dosis für eine Ratten-Kurzanästhesie muß aus der bereits vorgemischten Alfentanil/Etomidat-Kombination ermittelt werden. Das Mischungsverhältnis ist aus dem von Seiler (160) entwickelten Kurzanästhesiemodell für Hunde übernommen.

Die Dosierung von 1 mg/kg KGW i. v. Etomidat erweist sich auch in Kombination mit Fentanyl und Droperidol-Carfentanyl als optimal (41, 45, 160). Bei der Ratte verwendet Colpaert (22) 2,5 mg/kg KGW Etomidat bei Kombination mit Fentanyl, Droperidol oder Chlordiazepoxid.

Bezugnehmend auf diese Angaben wird die 2- bzw. 2,5-fache Hundedosis bei der Ratte getestet. Die 2,5-fache Dosis ergibt keine wesentlichen Vorteile in der Narkosetiefe und Länge gegenüber der 2-fachen, sondern führt zu 2 Todesfällen in der Folge von Apnoe.

Die für die weiteren Versuchsreihen B, C, D und E ermittelte Dosis beträgt 0,4 ml Alfentanil/Etomidat-Gemisch/kg KGW (entspricht 0,03 mg Alfentanil und 2 mg Etomidat/kg KGW i. v.).

Damit liegt die Alfentanil-Dosis unter der im Tail-Withdrawal-Test gemessenen ED_{50} (= 0,044 mg/kg KGW) und bedingt keine Einschränkung des ohnehin schon bei 1080 liegenden Sicherheitsbereiches (134, 135).

Bei Etomidat sind ED_{50} und LD_{50} bei fixer Konzentration eine Funktion von Dosis und Infusionsrate. Aus diesem Grund schwankt die ED_{50} zwischen 1,50 und >1,0 mg/kg KGW und die LD_{50} zwischen 48,0 und 18,0 mg/kg KGW. Die therapeutische Breite liegt zwischen 32 und >18 (91). Mit der für die eigenen Untersuchungen gewählten Etomidat-Dosis (2,0 mg/kg KGW) erzielen Janssen et al (91, 92) bei allen Ratten für ca. 7 min Hypnose, sogar bei langsamer Infusion. Trotzdem beträgt der therapeutische Index im ungünstigsten Fall (schnelle Injektion) >9 und liegt ungefähr gleich mit Methohexital, übertrifft aber Propanidid und Thiopental, deren $LD_{50} : ED_{50}$ 6,7 bzw. 4,6 betragen.

6.4 Klinischer Verlauf

Das mit physiologischer NaCl-Lösung verdünnte Anästhetikagemisch wird zügig verabreicht (1 ml/2 s). Die Tiere sinken während der Injektion in Hypnose. Die bei anderen Species auftretenden Myoklonien und Excitationen (50, 60, 87, 92, 174), die auf einer Überaktivität subcorticaler Zentren beruhen (189), werden nicht beobachtet. Diese Erscheinungen würden sich durch geeignete Prämedikation (Thalamonal, Pethidin) mildern lassen (30, 31, 60, 61, 157, 181). In der Tiermedizin bewährt sich dazu Azaperon (Stresnil^R) (5, 43, 178).

Die Injektion des Narkosemittels in eine der Schwanzvenen (Versuchsreihen A, D und E) erzeugt bei etwa der Hälfte der Ratten deutliche Abwehrbewegungen und Lautäußerungen, die als Schmerzreaktion zu deuten sind. Die Applikation über einen Katheter in größere Gefäße (Versuchsreihen B und C) führt zu keinen Schmerzäußerungen, was sich mit den in der Humanmedizin gesammelten Erfahrungen deckt (47, 60). Durch Vorgabe starker Analgetika (31, 181, 189) läßt sich die Häufigkeit von Schmerzreaktionen senken. So wäre es möglicherweise sinnvoll, Alfentanil und Etomidat getrennt hintereinander zu verabreichen. Völlige Schmerzlosigkeit der Injektion ergibt sich, wenn Etomidat in einer nicht reizenden, öligen Emulsion (Intralipid^R) verabreicht wird (7, 63).

Der Unterschied in der Reflexausfalldauer zwischen Versuchsreihe A und B ist so zu interpretieren, daß während der Versuchsreihe A die Reflexe kontinuierlich in kürzeren Abständen überprüft werden und durch vermehrte Manipulation an den Ratten die Reflexe wieder schneller einsetzen. In Versuchsreihe B kann aus technischen Gründen die Reflexprüfung nicht so häufig durchgeführt werden. Sie wird an das Schema der Blutentnahmen angeglichen, so daß sich die Intervalle vergrößern und es zwangsläufig zu zeitlichen Verschiebungen kommt.

In Versuchsreihe C werden die Reflexe ebenfalls kontinuierlich überprüft, aber die Ratten werden nicht angehoben und bewegt, um den Stellreflex zu überprüfen. Es zeigt sich hier, daß die Reflexausfalldauer länger ist als in Versuchsreihe A, aber kürzer als in Versuchsreihe B. Somit unterstützt Versuchsreihe C die These, daß die verlängerte Reflexausfalldauer in Versuchsreihe B auf die vergrößerten Untersuchungsintervalle zurückzuführen ist.

Des weiteren sind die Zeitspanne zwischen dem ersten Wiedereinsetzen und der vollen Reflexauslösung sowie die erheblichen individuellen Unterschiede zu beachten.

Geschlechtsspezifische Unterschiede können nicht festgestellt werden, da aus operationstechnischen Gründen (Größe) nur ausgewachsene männliche Tiere verwendet werden. Scholz (167) beobachtet bei der Carfentanyl/Etomidat-Narkose Geschlechtsunterschiede, die auf eine höhere Dosierung um 3 % bei leichteren weiblichen Tieren oder auf metabolische Vorgänge in der Leber zurückzuführen sind und bei weiblichen Ratten eine tiefere Narkose bewirken.

Nach Fritsch (55) ist die chirurgische Toleranz ausreichend, wenn der Lidreflex oder der Zwischenzehenreflex ausgefallen sind und einer davon abgeschwächt ist. Nagetiere weisen eine besonders starke Reflexaktivität auf, so daß, besonders bei Injektionsnarkosen, völlige Reflexfreiheit bereits eine zu tiefe Narkose bedeutet (125). Eine operationstüchtige Narkose liegt vor, wenn die Rückenmarksreflexe erloschen und die tieferen Schichten der Bauchdecke nicht mehr schmerzempfindlich sind. Der Cornealreflex sollte jedoch erhalten sein (179).

Bei den eigenen Untersuchungen ist nach einmaliger Applikation der Lidreflex ca. 2,5 min ausgefallen und der Zwischenzehenreflex setzt nach 4,5 min wieder ein, so daß man mit einer chirurgischen Toleranz von 4 min rechnen kann. Die darauffolgende Aufwachphase bis zum positiven Stellreflex beträgt ca. 2,5 min, daran schließt sich noch eine Rekonvaleszenzzeit von ca. 5 min an, nach der das Verhalten der Tiere dem wachen Normalzustand entspricht.

Diese Ergebnisse decken sich mit denen von Janssen et al (91, 92), die mit 2,0 mg/kg KGW Etomidat und schneller Infusion eine 10-minütige Hypnose erzielten. Der Corneal- und Zwischenzehenreflex ist nach Bubmann bei der i. p. Alfentanil/Etomidat-Narkose bei der Ratte während der chirurgischen Toleranzphase positiv (17), beim Hund jedoch fällt der Zwischenzehenreflex aus (160). Die Rattennarkose läßt sich je nach Bedarf verlängern und wird zu Versuchszwecken bei Operationen an den Gallengängen einmal über 1 Stunde problemlos durch Nachinjektionen aufrecht erhalten. Die bei der Versuchsreihe C ermittelten Aufwach- und Rekonvaleszenzzeiten sind ebenfalls erstaunlich kurz, so beträgt nach 15 bzw. 30 min chirurgischer Toleranz die Aufwachphase 4,8 bzw. 6,2 min und die Gesamtschlafdauer 23,9 bzw. 43,1 min. Das Auftreten von Hyperakusie zwischen der 3. und 8. min wird als störend empfunden. Schneider beobachtet bei der Fentanyl/Droperidol-Narkose ständig erhöhte Geräuschempfindlichkeit (164), die bei der Neuroleptanalgesie zur Regel zählt (77).

6.5 Kreislaufparameter

Die Herzfrequenz sinkt bis zur 6. min p. i. auf ihr Minimum. Sie ist dauernd um 10,4 % gegenüber dem Vorwert, jedoch zu keinem Zeitpunkt signifikant erniedrigt und bewegt sich innerhalb der physiologischen Grenzen. Beim Hund bewirkt die Alfentanil/Etomidat-Narkose einen hochsignifikanten Abfall um 26 % (160). Das Kaninchen zeigt ebenfalls eine signifikante Erniedrigung der Herzfrequenz (5).

Der mittlere arterielle Blutdruck erreicht in der 3. min p. i. seinen niedrigsten Wert (- 34,5 %) und bleibt bis zur 6. min p. i. hochsignifikant erniedrigt. Dann kommt es zu einem Druckanstieg, der aber das Ausgangsniveau (- 12 %) bis Versuchsende nicht erreicht. Der Druckabfall beträgt bei Hund und Kaninchen nur 20 %, ist jedoch auch signifikant (5, 160).

Tonzer (180) beobachtet bei Schaf und Ziege nach Gabe der Einzelsubstanzen Etomidat und Alfentanil jeweils eine Frequenzabnahme um 20 - 30 %, obwohl andere Untersucher für andere Species die kreislaufstabilisierende Wirkung von Etomidat betonen (29, 73, 133, 147, 185) und im Vergleich zu Propanidid und Barbituraten für überlegen halten (8, 21, 156, 172, 174, 181).

Am Kaninchen bewirken Dosen zwischen 2 und 8 mg/kg KGW eine deutliche Unterdrückung der zentralen myocardialen Kontrolle (88).

Nach Untersuchungen von de Castro et al (18) bewirken niedrige Dosen Alfentanil eine Vagotonie und tragen so zur Bradycardie bei. Die Ursache der Hypotension dürfte in einer peripheren Vasodilatation gesehen werden und nicht auf einer Beeinträchtigung der Myocardkontraktilität beruhen (18, 75, 122, 123, 162). Kramer et al (111) zeigen an wachen Patienten, daß nach Alfentanil-Gabe der totale periphere Widerstand bei nahezu gleichem Herzzeitvolumen in dem gleichen Ausmaß wie der arterielle Mitteldruck abnimmt.

Trotz des Absinkens des arteriellen Mitteldrucks kann man der Alfentanil/Etomidat-Kurzanästhesie kreislaufstabilisierende Eigenschaften bescheinigen, da sich die Herzfrequenz nie signifikant verändert. Der im Vorwert etwas überhöhte arterielle Mitteldruck könnte als Reaktion der Ratten auf die Isolation in einem engen Zwangskäfig begründet sein.

Schneider (164) und Scholz (167), die unter nahezu gleichen Laborbedingungen arbeiten, unter denen die vorliegenden Untersuchungen entstanden, ermitteln bei ihren Versuchsserien arterielle Mitteldrucke zwischen 108 bis maximal 123 mm Hg im Wachzustand. Damit ähnelt die Alfentanil/Etomidat-Anästhesie bezüglich der Kreislaufverhältnisse der Neuroleptanalgesie mit Fentanyl/Droperidol, bei der die Herzfrequenz ebenfalls nahezu konstant bleibt und der arterielle Blutdruck hochsignifikant abfällt. Während die Hypotension bei der Langzeitanästhesie mit Fentanyl/Droperidol bis zur 240. min signifikant bleibt, ist nach Alfentanil/Etomidat in der 9. min p. i. kein signifikanter Unterschied zum Wachwert feststellbar (164).

6.6 Atemparameter

Dosisabhängige atemdepressive Wirkungen werden sowohl für Etomidat in geringerem Ausmaß (47, 60, 131, 133), als auch für Alfentanil (3, 13, 106, 111, 118, 176) beschrieben, denn Opiode beeinträchtigen die Reaktivität bulbärer Chemorezeptoren gegenüber $P_a\text{CO}_2$ -Anstieg bzw. pH-Abfall im umgebenden Gewebe.

Nach Injektion des Anästhetikagemisches kommt es zu einem signifikanten Abfall der Atemfrequenz um 16,8 %. Nach dem 3 min p. i. Wert sind keine signifikanten Abweichungen vom Vorwert mehr erkennbar und zu Versuchsende liegt der Frequenzabfall bei 2,7 %. Physiologische Grenzen werden während des Versuches nicht unterschritten (164).

Aufgrund der Hypoventilation folgt eine hochsignifikante Abnahme des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks auf 54,7 mm Hg (- 34,3 %) in der 3. min p. i. Der $P_a\text{O}_2$ steigt im weiteren Verlauf rasch wieder an, erreicht in der 18 min p. i. das Ausgangsniveau des Wachwertes, das er zu Versuchsende (30 min p. i.) um 18 % übertrifft.

Der Abfall des P_aO_2 ist von einem signifikanten Anstieg des arteriellen Kohlendioxidpartialdruckes (+ 12,6 %) in der 3. min p. i. begleitet. Die Kohlendioxidspannung normalisiert sich bereits in der 6. min p. i. und schwankt nur geringfügig bis zur 30. min p. i.

Der arterielle pH-Wert ist in der 3. min p. i. hochsignifikant und bis Versuchsende signifikant erniedrigt. Es zeigt sich ein Trend zur Azidämie. Gegen Versuchsende ist die pH-Wert-Kurve leicht ansteigend, während des Gesamtversuchsintervalls fällt der Wert nicht unter den physiologischen Grenzwert von 7,26 (1).

Die Ursache hierfür könnte respiratorischer oder metabolischer Art sein und bedarf zur Klärung der Untersuchung der weiteren Parameter des Säure-Basen-Haushalts.

Das aktuelle Bicarbonat ist ab der 9. min p. i. und nach einer kurzen Erholungsphase zwischen der 12. und 18. min hochsignifikant erniedrigt.

Ähnliches Verhalten zeigt auch der Base excess (BE), der ab der 3. min p. i. hochsignifikant erniedrigt ist.

Es scheint, daß in der Aufwachphase eine Tendenz zur respiratorischen Acidose besteht, was aus dem signifikanten P_aCO_2 -Anstieg und dem damit verbundenen P_aO_2 -Abfall erkennbar ist, während die Bicarbonationen unverändert sind. Es finden sich zu diesem Zeitpunkt bereits auch Einflüsse einer metabolischen Acidose, da das Basendefizit, als Maß der Abweichung von der Gesamtpufferbase, steigt. Ab der 6. min p. i. erreicht der Kohlendioxidpartialdruck seinen Ausgangswert fast wieder, während BE und Bicarbonat erniedrigt bleiben. Somit überwiegen in der Aufwach- und Rekonvaleszenzzeit die metabolischen Einflüsse bei der pH-Wert-Senkung.

Durch die Verschiebungen der einzelnen Atemparameter zugunsten des sauren Milieus und des reduzierten P_aO_2 sinkt die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins (Bohr-Effekt) hochsignifikant. Ab der 6. min p. i. steigt der Oxyhämoglobingehalt wieder und übertrifft 30 min p. i. den Vorwert.

Bei Hund und Kaninchen bewegt sich unter Alfentanil/Etomidat-Anästhesie der Base excess zu Versuchsende wieder im Bereich der Wachwerte, während er bei der Ratte hochsignifikant erniedrigt bleibt. Die Ursache ist wahrscheinlich der Blutverlust durch häufige Blutentnahmen, die für die Untersuchungen der Laborparameter notwendig sind. Damit verliert die Ratte ständig Erythrozyten, deren Hämoglobin der wichtigste Nicht-Bicarbonat-Puffer (161, 163) im Blut ist.

Die Atemdepression, die sich in den Blutgaswerten widerspiegelt, dürfte hauptsächlich durch Alfentanil verursacht werden. Scholz (167) beschreibt nach alleiniger Etomidat-Gabe sowohl eine Atemfrequenzverlangsamung als auch eine Atemvertiefung.

In der Kombination von Etomidat/Carfentanyl sinkt der P_aO_2 auf minimal 51,8 mm Hg und bleibt über 150 min signifikant erniedrigt (167). Die Fentanyl/Droperidol-Anästhesie bewirkt einen hochsignifikanten Abfall des P_aO_2 mit dem tiefsten Punkt (56,4 mm Hg) in der 240. min p. i., obwohl die chirurgische Toleranz nur bis zur 75. min p. i. andauert (164). Die intravenöse Alfentanil/Etomidat-Hypnoanalgesie, deren Rekonvaleszenz- und Aufwachzeit nach 30 min chirurgischer Toleranzphase insgesamt nur 13 min beträgt, zeigt sich überlegen, da innerhalb kurzer Zeit wieder suffiziente Atemverhältnisse vorliegen.

Die dosisabhängige, durch Alfentanil erzeugte Bradypnoe ist nicht zu verhindern. Volle Analgesie wird erst bei Alfentanil-Plasmakonzentrationen von 200 ng/ml erreicht. Dazu entwickelt sich konzentrationsproportional eine Atemdepression. Trotz einer Hypoventilation ist, nach dem Sauerstoffverbrauch zu urteilen, die Sauerstoffversorgung des Organismus adäquat, wie aus den Untersuchungen von Arndt (3) mit Hunden hervorgeht.

6.7 Blutparameter

Bei der vorliegenden Arbeit werden in der Versuchsreihe B die Blutparameter Hämatokrit, Leukozytenzahl und freies Hb im Plasma zu Beginn und am Ende, der Hämoglobingehalt auch während des Versuches bestimmt. Freies Hb im Urin wird nach Versuchsende ermittelt. Der Hämatokrit sinkt hochsignifikant von ca. 39 % um ca. 30 % auf 27 %. Die Leukozytenzahl erniedrigt sich signifikant um 25,2 % von 4128 auf 3087/mm³.

Der Hämoglobingehalt des Blutes sinkt erst nach der Rekonvaleszenzzeit zwischen der 18. und 21. min signifikant, anschließend bis Versuchsende hochsignifikant ab. Der Abfall beträgt 26,5 %. Bei Kontrolluntersuchungen in Versuchsreihe C mit nur zweimaliger Blutabnahme sinken der Hämatokrit um 2,5 %, der Hämoglobingehalt hochsignifikant um 7,1 % und die Leukozytenzahl signifikant um 17,9 %.

Zu diesen Ergebnissen wäre zu bemerken, daß das Blutvolumen bei Ratten ca. 50 ml/kg KGW beträgt (65, 161). Bei einem Durchschnittsgewicht von 535 g/Ratte ist das Blutvolumen mit 26,8 ml pro Ratte anzusetzen, das für die Untersuchungen in Versuchsreihe B um mindestens 11,4 ml (entspricht 42,5 %) reduziert wird. Der Blutverlust wird nur mit physiologischer NaCl-Lösung ausgeglichen. Somit dürfen der Hämatokrit- und Hb-Abfall vorwiegend auf die Hämodilution zurückzuführen sein. Ein weiteres Indiz dafür ist die erst in der 18. min p. i., also während die Ratten wach waren, auftretende signifikante Reduktion des Hämoglobingehaltes in Versuchsreihe B. Der Leukozytenabfall sowohl in Versuchsreihe B als auch in Versuchsreihe C ist nicht durch alleinige Hämodilution erklärbar.

Es wird bei Vergleichsuntersuchungen mit verschiedenen Narkosemethoden (Carfentanyl/Etomidat, Droperidol/Ätherinhalation, Ketamin/Xylazin) bei der Ratte ein signifikanter Leukozytensturz festgestellt (142), ähnlich wie ihn Erhardt et al (41) bei der Fentanyl/Etomidat-Anästhesie beim Hund beobachten. Bei vorangegangenen Experimenten stellte Ott (142) auch bei fraktionierter Blutabnahme einen Leukozytenabfall fest. Die Ursache für den Leukozytensturz können sympathikolytische Eigenschaften des Anästhetikums sein oder eine Speicherung der Leukozyten in den Arteriolen und Venolen von Milz und Lunge oder eine Kombination beider (142).

6.8 Einfluß des Lösungsmittels Propylenglycol

Bei den länger dauernden Alfentanil/Etomidat-Narkosen über 15 bzw. 30 min chirurgische Toleranz wird das Absetzen rötlichen Urins beobachtet. Daraufhin werden Plasma und Urin untersucht, und es stellt sich heraus, daß Hämoglobinämie und Hämoglobinurie auftreten. Es besteht der Verdacht, daß dies eine Wirkung des Lösungsmittels für Etomidat Propylenglycol sein könnte. Es wird hier in 45 %igem und nicht, wie im bereits zugelassenen Hypnomidate^R (Janssen) in 35 %igem Propylenglycol gelöst verwendet. Die Versuchsreihe D (Untergruppe c und d) über 15- bzw. 30-minütige chirurgische Toleranzanästhesie ergibt einen freien Hb-Gehalt von 0,12 bzw. 0,09 g % im Plasma und 0,89 bzw. 1,32 g % im Urin.

Der Kontrollversuch (Versuchsreihe D, Untergruppe e), bei dem mit Alfentanil (Substanz X)/Etomidat (R 16660) (Substanz Z) die Narkose eingeleitet, dann mit Etomidat (R 16660) (Substanz Z) gelöst in 70 %igem Äthylalkohol auf 30-minütige chirurgische Toleranz fortgesetzt wird, ergibt geringere Werte an freiem Hb. Es werden durchschnittlich 0,05 g % im Plasma und 0,5 g % im Urin gemessen, obwohl der Etomidat-Verbrauch höher als in den Untergruppen c und d ist, da die potenzierende Wirkung von Alfentanil wegfällt.

Es sind erhebliche individuelle Unterschiede zwischen den einzelnen Ratten zu sehen, so sind 3 von 8 Tieren über 30 min chirurgische Toleranzanästhesien (Versuchsreihe E) während des gesamten Untersuchungszeitraumes ohne Hämolyse. Die anschließenden in vitro Untersuchungen (Versuchsreihe F) mit insgesamt 57 Blutproben verschiedener Spezies lassen erkennen, daß Propylenglycol wahrscheinlich der Hauptverursacher der Hämolyse unter geringer Mitbeteiligung von Etomidat ist. Auch hier zeigen sich innerhalb einer Tierart beträchtliche individuelle Resistenzen. Es ergibt sich ein deutlicher Unterschied bei den Proben, die mit Reagenzien, die Propylenglycol enthalten, inkubiert werden, zu denen, die kein Propylenglycol enthalten. Sie betragen bei den Rattenblutproben (Versuchsreihe F, Untergruppe i) den 3,7- bzw. 4,3-fachen Leerwert bei einfacher Dosierung. Die Schafblutproben (Versuchsreihe F, Untergruppe g), deren Leerwert nicht hämolytisch ist, erreichen nach Inkubation mit den Substanzen V und W einfach dosiert 0,08 bzw. 0,09 g % und doppelt dosiert 0,16 bzw. 0,21 g %. Deutliche rassenspezifische Resistenzen gegenüber Propylenglycol lassen sich nicht erkennen, lediglich das Kaninchenblut scheint etwas widerstandsfähiger zu sein. Von den drei verschiedenen Methoden, die Hämolyse zu quantifizieren, eignet sich am besten die visuelle Einschätzung und die Untersuchung mit dem CO-Oximeter 282 (Fa. Instrumentation Laboratory). Der modifizierte Merckotest scheint für diese Untersuchungen wenig geeignet zu sein. Bei in vitro Untersuchungen erzeugt 0,1 mg Etomidat/ml laut der Etomidate Infusion Investigator's Brochure (94) keine signifikante Hämolyse der Erythrozyten im Citratblut, wobei aber kein Hinweis auf den Lösungsvermittler von Etomidat und die Spezies gemacht wird. Die Angaben über die hämatologischen Auswirkungen von Propylenglycol sind in der Literatur vielfältig. Hämolytische Effekte von 10 %igem Propylenglycol in Kochsalzlösung werden bei intravenösen Applikationen an Ratten beobachtet. Langzeitstudien über 2 Jahre mit Propylenglycol als Futterzugabe ergeben keine Veränderungen der hämatologischen Parameter (56).

Es wird Hämaturie registriert, wenn Propylenglycol in subletalen Dosen gegeben wird. Diese Ergebnisse werden durch in vitro Versuche bestätigt. Ebenso läßt sich Hämolysen - in vitro - durch Zusatz von 0,9 %igem NaCl bei 1 - 30 %igen Propylenglycol-Lösungen verhindern (158). Bei den eigenen Untersuchungen wird keine Hämaturie, lediglich Hämoglobinurie beobachtet.

In vivo kann der hämolytische Effekt vermieden werden, wenn der Propylenglycolgehalt einer 0,9 %igen NaCl-Lösung oder von Wasser 30 % nicht überschreitet (158). 50 %ige Mischungen von Propylenglycol mit isotonischer Kochsalzlösung werden Kaninchen intravenös injiziert und zeigen keinerlei Einwirkungen auf die Zahl der roten Blutkörperchen, das Zellvolumen, das Hämoglobin und die Zahl der Leukozyten. Allerdings wird eine Zunahme der polymorphen Zellen und eine Abnahme der Lymphozyten mit verringerter Blutgerinnungszeit festgestellt (2).

Grass et al (64) stellen an Kälbern starke Wirkungen auf das cardiovasculäre System nach Injektion von Tetracyclin, das in 79 %igem Propylenglycol gelöst ist, fest. Sie haben 5 - 10 s lange asystolische Perioden durch Blockade des AV-Knotens. Gleichzeitig folgen ein Druckanstieg und eine Flußverminderung in den Pulmonal- und Nierenarterien. Außerdem wird bei allen Kälbern Hämolysen und Hämoglobinurie über 36 Stunden beobachtet. Kontrollinjektionen mit reinem 79 %igem Propylenglycol zeigen dieselben Effekte. Weiterhin werden durch Propylenglycol einige Leberenzyme gehemmt und bei perineuralen Injektionen neurolytische Läsionen verursacht (20, 24).

Der Mechanismus der Hämolysen, die durch Propylenglycol verursacht wird, könnte ein Angriff auf die aus Glyco- und Lipoproteinen bestehende Erythrozytenmembran sein, aus der Teile gelöst werden, was dann zum Platzen der Zellmembran und zum Hämoglobinaustritt führen kann. Weiterhin ist eine Beeinflussung des Enzymsystems der Erythrozyten denkbar.

Eine Erklärung, daß bei oraler Aufnahme gegenüber Injektionen von Propylenglycol in periphere Venen mit kleinem Durchmesser keine Beeinflussung der Blutparameter stattfindet, könnte die langsame enterale Resorption sein, während sich bei i. v. Applikation abrupt ein höheres Konzentrationsniveau an der Injektionsstelle einstellt, das die Erythrozyten schädigen kann.

Bei intravasaler Hämolyse tritt Hämoglobin in den Urin über, sobald die Haptoglobinbindungskapazität des Plasmas und die Reabsorptionskapazität der Nierentubuli für Hämoglobin überschritten werden. Dies ist in der Regel für Hämoglobinkonzentrationen von 0,12 g % der Fall (146). Die Hb-Konzentration in Plasma und Urin beträgt bei Versuchsreihe D, Untergruppe c 0,12 g % bzw. 0,9 g % und in Untergruppe d 0,09 g % bzw. 1,3 g %.

Der Hb-Gehalt des Harns ist kritisch zu beurteilen, da die Hb-Konzentration wesentlich vom Füllungszustand der Harnblase zu Versuchsbeginn abhängig ist.

Die Versuchsreihe E (30 min chirurgische Toleranz) zeigt, daß der Hb-Gehalt im Plasma bis zur 20. min ansteigt und dort sein Maximum mit ca. 0,08 g % hat, danach fällt er in der 25. min auf ca. 0,06 g % ab und bleibt bis Versuchsende (30 min p. i.) auf diesem Niveau. Dieser zeitliche Verlauf der Hämolyse könnte die um 33 % höhere Hb-Konzentration im Plasma nach 15 min gegenüber 30 min chirurgischer Toleranzanästhesie (Versuchsreihe D, Untergruppen c und d) erklären.

6.9 Schlußbetrachtung

Beim Vergleich mit Hund und Kaninchen scheint sich die Kombination Alfentanil/Etomidat bei der Ratte bezüglich Excitationen günstiger auszuwirken. Die Atem- und Kreislaufparameter verhalten sich ähnlich (5, 160). Das von Seiler (160) entwickelte Mischungsverhältnis Alfentanil zu Etomidat am Hund bewährt sich auch bei der i. v. Ultrakurzhypnoanalgesie bei der Ratte.

Außer Alfentanil/Etomidat ist derzeit kein vergleichbares, d. h. nachschlaffreies Ultrakurzanästhetikum auf dem Markt. Die früher gebräuchlichen Kurzzeitnarkotika Alphaxalon-Alphadolan (Althesin^R) und Propanidid (Epontol^R) wurden aus dem Verkehr gezogen, da sie den Lösungsvermittler Cremophor-EL enthalten, der beim Menschen schwere anaphylaktische Reaktionen auslösen kann.

Die Aufwach- und Rekonvaleszenzzeit betrug unter Althesin bei einer 5 - 12 minütigen chirurgischen Toleranz 60 min, während sie bei Alfentanil/Etomidat bei ca. 5 min chirurgische Toleranz 7,5 min und bei 15 min chirurgischer Toleranz 9 min beträgt. Als nachschlaffreie Alternative zu Alfentanil/Etomidat sind die Inhalationsanästhesien zu nennen.

Die häufig durchgeführte Ätherinhalation im Narkoseglas birgt das Risiko der geringen therapeutischen Breite und die Gefahr eines Lungenödems für die Ratte. Außerdem sind im Labor besondere Sicherheitsmaßnahmen nötig, da Äther/O₂ ein hochexplosives Gemisch ergeben.

Die nicht brennbaren Inhalationsanästhetika Methoxyfluran und Halothan erfordern ebenfalls geeignete Absaugvorrichtungen in den Operationsräumen, um das Personal vor permanenter Exposition zu schützen. Inhalationsanästhesien sind bisher bei Ratten nur im offenen System durchzuführen und haben dadurch einen hohen Verbrauch der teuren Inhalationsnarkotika und starke Luftverunreinigung zur Folge.

Die bei Verlängerung der Anästhesie mit Alfentanil/Etomidat auftretenden intravasalen Hämolysen und Hämoglobinurien, die mit großer Wahrscheinlichkeit durch den Lösungsvermittler Propylenglycol verursacht werden, sind negativ zu bewerten. Im Vergleich mit den bei Mittel- und Langzeitnarkosen über Stunden auftretenden Kreislauf- und Atemdepressionen dürfte nach Abwägung der Vor- und Nachteile die Schädigung des Organismus durch die Hämolyse nach Alfentanil/Etomidat jedoch geringer sein.

7 ZUSAMMENFASSUNG

In der Literaturstudie werden die Eigenschaften und Anwendungsbereiche des Ultrakurz-Hypnotikums Etomidat und des ebenfalls ultrakurzwirkenden Analgetikums Alfentanil beschrieben.

Die Optimaldosis der bereits vorgemischten Anästhesiekombination Alfentanil (R 39209) 0,075 mg/ml und Etomidat (R 16659) 5 mg/ml wird in Versuchsreihe A an 18 Wistar-Ratten (Stamm Ch BB Thomae) anhand der Reflexaktivität und des klinischen Verlaufes bestimmt. Die endgültige Dosierung beträgt 0,4 ml Alfentanil/Etomidat/kg KGW.

In Versuchsreihe B werden an 10 Ratten der klinische Verlauf, die Atem- (Atemfrequenz, Blutgase), Kreislauf- (Herzfrequenz, mittlerer arterieller Blutdruck), die Blutparameter (Hämatokrit, Hb-Gehalt, Oxyhämoglobingehalt) und Blutplasma sowie Urin zu bestimmten Zeitpunkten auf freies Hb untersucht. Um die klinische Beurteilung und die Blutwerte zu objektivieren, wird unter gleichen Anästhesiebedingungen, aber nur zweimaliger Blutentnahme die Versuchsreihe C durchgeführt. Die Dauer der chirurgischen Toleranz beträgt nach einmaliger Alfentanil/Etomidat-Injektion ca. 4 min, die Aufwachphase bis zum positiven Stellreflex ca. 2,5 min und nach einer Rekonvaleszenzzeit von 5 min ist das Verhalten der Tiere ungestört. Die Herzfrequenz sinkt zu keinem Meßzeitpunkt signifikant ab, während der arterielle Mitteldruck bis zur 6. min hochsignifikant erniedrigt ist. Der Abfall der Atemfrequenz ist nur zur 3. min p. i. signifikant. Der arterielle Sauerstoffpartialdruck und der Kohlendioxidpartialdruck sind ebenfalls nur kurzzeitig erniedrigt bzw. erhöht. Der arterielle pH-Wert, das aktuelle Bicarbonat, der Base excess sind bis Versuchsende hoch- bzw. signifikant verändert. Die Leukozytenzahl ist signifikant und der Hämatokrit ist hochsignifikant erniedrigt. Der arterielle Hb-Gehalt ist ab der 18. min p. i. signifikant und ab der 25. min p. i. hochsignifikant erniedrigt. Der Oxyhämoglobingehalt ist bis zur 6. min p. i. hochsignifikant herabgesetzt.

In Versuchsreihe C wird der Leukozytenabfall und der erniedrigte Hb-Gehalt bestätigt, während der Hämatokrit nicht signifikant sinkt. Das Blutplasma und der Urin sind Hb-frei.

Die chirurgische Toleranz wird in Versuchsreihe D an 44 Ratten auf 15 bzw. 30 min ausgedehnt. Nach 15 min bzw. 30 min chirurgische Toleranz beträgt die Aufwachphase 4,8 bzw. 6,2 min und die Gesamtschlafdauer (bestehend aus chirurgischer Toleranzzeit, Aufwachphase und Rekonvaleszenzzeit) 23,9 bzw. 43,1 min. Der Gehalt an freiem Hb im Plasma und Urin beträgt bei Untergruppe c 0,12 bzw. 0,89 g %, bei Untergruppe d 0,09 bzw. 1,32 g % und bei Untergruppe e 0,05 bzw. 0,5 g %.

In Versuchsreihe E wird an 8 Ratten gezeigt, daß der Gehalt an freiem Hb im Plasma bei Anästhesien mit 30 min chirurgischer Toleranz in der 20. min p. i. sein Maximum hat und dann wieder absinkt.

Die in vitro Untersuchungen (Versuchsreihe F) ergeben, daß die Blutproben verschiedener Species die höchsten Werte an freiem Hb haben, wenn sie mit Propylenglycol-haltigen Substanzen (Substanz V und W) inkubiert werden. Leicht erhöhte Werte liefert auch Etomidat in 0,1 mol/l HCl (Substanz X) und in 70 % Äthanol (Substanz Z) gelöst.

8 Summary

The i. v. ultra-short acting hypnoanalgesia with Alfentanil/Etomidat in the rat

This literature investigation deals with the characteristics and range of applications of the ultra-short acting hypnotic Etomidat and also of the equally ultra-short acting analgesic Alfentanil.

The optimum dosage of the ready-mixed anaesthesia combination of 0.075 mg/ml of Alfentanil (R 39209) and 5 mg/ml of Etomidat (R 16659) was determined in **experiment series A** on 18 wistar rats (phylum Ch BB Thomae), on the basis of reflex activity and the clinical development of the experiments. The final dosage arrived at was 0.4 ml Alfentanil/Etomidat/kg body weight.

In **experiment series B**, in which 10 rats were used, tests of the clinical development, the breath (respiratory rate, blood gas), circulatory system (cardiac rate, mean arterial blood pressure), the blood parameters (haematocrit reading, Hb level, oxyhaemoglobin level), and blood plasma were carried out and the urine was tested for free Hb at various times. In order to make the results more objective experiment series C was also carried out; the anaesthesia conditions in this series were the same but only two blood samples were taken. After a single injection of Alfentanil/Etomidat the surgical tolerance period is approx. 4 minutes, the period for regaining consciousness up to the point of a positive postural reflex is approx. 2.5 minutes and the behavior of the animals is completely trouble-free after a recuperation period of 5 minutes. The cardiac frequency did not drop significantly at any of the measurement times, but there is an extremely drop in the mean arterial pressure for up to 6 minutes. The drop in respiratory frequency was only significant for up to 3 minutes p.i. The partial arterial oxygen pressure and the partial carbon dioxide pressure levels were also only respectively reduced or increased for a short period. The arterial pH value, the current bicarbonate and the base excess were all high or significantly

changed right up to the end of the experiment. The leucocyte count was significantly low and the haematocrit reading was very significantly low. The arterial Hb level was significantly low as of the 18th minute p. i. and very significantly low as of the 25th minute p. i. The oxyhaemoglobin level was very significantly low up to the 6th minute p. i.

In **experiment series C** the leucocyte count drop and the low Hb level were both confirmed, but the haematocrit reading did not drop significantly. The blood plasma and the urine were free of Hb.

The surgical tolerance test was extended to 44 rats and 15 and 30 minutes in **experiment series D**. After 15 or 30 minutes of surgical tolerance the period for regaining consciousness was 4.8 and 6.2 minutes respectively, and the total period of unconsciousness (consisting of surgical tolerance period, period for regaining consciousness and recuperation period) was 23.9 and 43.1 minutes respectively. The free Hb level in the plasma and urine was 0.12 g % und 0.89 g % in subgroup c, 0.9 g % and 1.32 g % in subgroup d and 0.05 g % and 0.5 g % in subgroup e.

In **experiment series E** using 8 rats it was shown that the free Hb content in plasma during anaesthesia of 30 minutes surgical tolerance reaches its maximum in the 20th minute p. i. and then starts to drop again.

The in vitro experiments (**experiment series F**) demonstrated that the blood samples taken from various species all have the highest free Hb levels when they are incubated with substances containing propylene glycol (substances V and W). Etomidat also produced slightly increased values when it was dissolved in 0.1 mol/l HCl (substance X) and in 70 % ethanol (substance Z).

9 VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

a .	arteriell
AF	Atemfrequenz
Alf	Alfentanil
BE	Base excess
cT	chirurgische Toleranzzeit
$dp/dt_{\max}$	maximale Druckerhöhungsgeschwindigkeit
ED ₅₀	Dosis, bei der 50 % der Individuen eines Kollektivs eine bestimmte Wirkung zeigen
h	Stunde
Hb	Hämoglobin
HCO_3^-	aktuelles Bikarbonat
HF	Herzfrequenz
i. m.	intramuskulär
i. p.	intraperitoneal
i. v.	intravenös
KGW	Körpergewicht
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mmHg	Druck in Millimeter Quecksilbersäule
n	Anzahl
p. appl.	post applicationem
$P_a \text{ mean}$	arterieller Mitteldruck
$P_a \text{ CO}_2$	Kohlendioxidpartialdruck (arteriell)
$P_a \text{ O}_2$	Sauerstoffpartialdruck (arteriell)
p. i.	post injectionem
pH	pH-Wert = negativer Logarithmus der Wasserstoffionen-konzentration
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
s	Sekunde
t	Zeit
VW	Vorwert
x	Mittelwert

10 **Verzeichnis der Abbildungen**

Abb. Nr.	Titel	Seite
1	Strukturformel Etomidat	8
2	Strukturformel Propylenglycol	25
3	Strukturformel Alfentanil und Fentanyl	27
4	Herzfrequenz (Versuchsreihe B)	66
5	Mittlerer arterieller Blutdruck (Versuchsreihe B)	67
6	Atemfrequenz (Versuchsreihe B)	68
7	Leukozytenzahl (Versuchsreihe B)	69
8	Hämatokrit (Versuchsreihe B)	70
9	a. pH-Wert (Versuchsreihe B)	71
10	a. Sauerstoffpartialdruck (Versuchsreihe B)	72
11	a. Kohlendioxidpartialdruck (Versuchsreihe B)	73
12	a. aktuelles Bicarbonat (Versuchsreihe B)	74
13	a. Base excess (Versuchsreihe B)	75
14	a. Oxyhämoglobingehalt (Versuchsreihe B)	76
15	a. Hämoglobingehalt (Versuchsreihe B)	77
16	Hämatokrit (Versuchsreihe C)	79
17	Hämoglobingehalt (Versuchsreihe C)	79
18	Leukozytenzahl (Versuchsreihe C)	80
19	Gehalt an freiem Hb in Plasma und Urin	82
20	Freies Hb im Plasma während 30 min chirurgischer Toleranzanästhesie (Versuchsreihe E)	84

10 **Verzeichnis der Tabellen**

Tab. Nr.	Titel	Seite
1	in vivo Versuche	44
2	in vitro Versuche	46
3	Herzfrequenz (Versuchsreihe B)	66
4	Mittlerer arterieller Blutdruck (Versuchsreihe B)	67
5	Atemfrequenz (Versuchsreihe B)	68
6	Leukozytenzahl (Versuchsreihe B)	69
7	Hämatokrit (Versuchsreihe B)	70
8	a. pH-Wert (Versuchsreihe B)	71
9	a. Sauerstoffpartialdruck (Versuchsreihe B)	72
10	a. Kohlendioxidpartialdruck (Versuchsreihe B)	73
11	a. aktuelles Bicarbonat (Versuchsreihe B)	74
12	a. Base excess (Versuchsreihe B)	75
13	a. Oxyhämoglobinbehalt (Versuchsreihe B)	76
14	a. Hämoglobingehalt (Versuchsreihe B)	77
15	Hämatokrit (Versuchsreihe C)	79
16	Hämoglobingehalt (Versuchsreihe C)	79
17	Leukozytenzahl (Versuchsreihe C)	80
18	Gehalt an freiem Hb in Plasma und Urin (Versuchsreihe D)	83
19	Freies Hb im Plasma während 30 min chirurgischer Toleranzanästhesie (Versuchsreihe E)	84
20	Hämolyse Hundeblutproben (Versuchsreihe F, Untergruppe f)	85
21	Hämolyse Schweineblutproben (Versuchsreihe F, Untergruppe f)	86
22	Hämolyse Kaninchenblutproben (Versuchsreihe F, Untergruppe f)	86
23	Hämolyse Schafblutproben (Versuchsreihe F, Untergruppe f)	87
24	Gesamtbetrachtung der Hämolyse in Untergruppe f (Versuchsreihe F)	87
25	Hämolyse Rattenblutproben (Versuchsreihe F, Untergruppe i)	89

11 LITERATURVERZEICHNIS

- 1 **Altman, P. L., D. S. Dittmer**
Blood and other body fluids
Federation of American Societies for Experimental Biology,
Bethesda, Maryland, 1971
- 2 **Anschel, J.**
Lösungsmittel und Lösungsvermittler in Injektionen
Pharm. Ind. 27, 781-783, 1965
- 3 **Arndt, J. O.**
Alfentanil: Seine analgetischen, respiratorischen und
kardiovaskulären Wirkungen
Eine Studie an wachen Hunden
Unveröffentlicht
- 4 **Baiker-Heberlein, M., P. Kenins, H. Kikillus, H.-M. Meinck,
E. D. Schomburg**
Investigations on the site of the central Nervous Action of
the Short-Acting Hypnotic Agent R-(+)-Ethyl-1-(α -Me-
thyl-Benzyl) Imidazole-5-Carboxylate (Etomidate) in Cats
Anaesthesist 28, 78-84, 1979
- 5 **Bauer, M.**
Untersuchungen zur Kurzzeit-Kombinationsnarkose mit Al-
fentanil und Etomidat beim Kaninchen
Vet. med. Diss., München, 1984
- 6 **Berger, U.**
Der Cortisolspiegel beim Hund nach unterschiedlich langer
Applikation von Alfentanil und Etomidat
Vet. med. Diss., München, in Vorbereitung

- 7 **Bleie, H., R. Fosse, L. Gran, R. Jeppson, H. Maartman-Moe**
Intralipid as solvent for etomidate
IV European Congress of Anaesthesiology, London,
September 8-15, 1982

- 8 von **Blohn, K., J. Motsch, A. J. Ismaily**
Kreislaufverhalten und postoperative Blutgasanalysen bei
Neuroleptanalgesie, Valiumkombinationsnarkose und Etomi-
datekombinationsnarkose
Anästh. Intensivmed. 24, 129-133, 1983

- 9 **Börner, K., H. Gips, G. Engel, G. Hempelmann**
Nebennierenrindeninsuffizienz durch Etomidat?
Anaesthesist 33, 457, 1984

- 10 **Bonath, K., W. Erhardt, D. Röttcher, J. Evans, O. Pe-
trowicz, D. Amelang**
Studies on the Shortterm Anaesthesia with Alfentanil/Eto-
midat in dromedaries
In Vorbereitung

- 11 **Boralessa, H., A. Holdcraft**
Methohexitone or etomidate for induction of dental
anaesthesia
Canad. Anaesth. Soc. J. 27, 578, 1980

- 12 **Brass, W., H. Buschmann**
Blutung und Blutstillung
In: Allgemeine Chirurgie für Tierärzte und Studierende
Schebitz, H., W. Brass
Paul Parey, Berlin und Hamburg, 1975

- 13 **Brown, J. H., B. J. Pleuvry, B. Kay**
Respiratory effects of a new opiate analgesic, R 39209, in
the rabbit: Comparison with fentanyl
Br. J. Anaesth. 52, 1101-1106, 1980

- 14 **Brown, J. H., B. J. Pleuvry**
Antagonism of the respiratory effects of alfentanil by
naloxone in the conscious rabbit
Br. J. Anaesth. 53, 1033-1037, 1981

- 15 **Brückner, J. B., B. Marquardt, M. Khan Rahmann, J.
Passian, A. Weymar**
Anästhesieeinleitung mit Etomidate - Ergebnisse der
klinischen Prüfung
6. Bremer NLA-Symposium, 24.-26.05.1974

- 16 **Brückner, J. B., J. W. Gethmann, D. Patschke, J. Tarnow,
A. Weymar**
Untersuchungen zur Wirkung von Etomidate auf den
Kreislauf des Menschen
Anaesthesist 23, 322-330, 1974

- 17 **Bubmann, H.**
Anästhesie bei der Ratte nach i. p. oder i. m.
verabreichtem Alfentanil und Etomidat
Vet. med. Diss., München, in Vorbereitung

- 18 **De Castro, J., A. van de Water, L. Wouters, R. Xhonneux,
R. Renemann, B. Kay**
Comparative study of cardiovascular, neurological and
metabolic sideeffects of eight narcotics in dogs
Acta Anesth. Belg. 30, 5-99, 1975

- 19 **De Castro, J., J. Mattez**
A new short-acting morphinomimetic - R 39209 combined
with etomidate or flunitrazepam and droperidol for total
intravenous anaesthesia
A comparative clinical investigation
Unpublished report, 1981

- 20 **Chino, N., E. A. Awad, F. J. Kottke**
Pathology of Propylene Glycol Administered by Perineural
and Intramuscular Injection in Rats
Arch. Phys. Med. Rehabil. 55, 33-38, 1974
- 21 **Chiu, H. H., W. K. Van**
Clinical evaluation of etomidate as an induction agent
Anaesth. Intens. Care 6, 129-133, 1978
- 22 **Colpaert, F. C., C. J. E. Niemegeers**
Pharmacology of the combined i. v. administration of
etomidate with fentanyl, droperidol or chlordiazepoxide
Unpublished Report, Janssen Pharm., July, 1977
- 23 **D'Aubioul, J., W. van Gerven, A. van de Water, R.
Xhonneux, R. S. Reneman**
Cardiovascular and some respiratory effects of high doses
of alfentanil in dogs
Europ. J. Pharmacol. 100, 79-84, 1984
- 24 **Dean, M. E., B. H. Stock**
Propylene Glycol as a Drug Solvent in the Study of Hepatic
Microsomal Enzyme Metabolism in the Rat
Toxicol. Appl. Pharmacol. 28, 44-52, 1974
- 25 **Dearden, N. M., D. G. McDowall**
Comparison of etomidate and althesin in the reduction of
increased intracranial pressure after head injury
Br. J. Anaesth. 57, 361-368, 1985
- 26 **Doenicke, A., E. Wagner, K. H. Beetz**
Blutgasanalysen (arteriell) nach drei kurzwirkenden i. v.
Hypnotica (Propanidid, Etomidate, Methohexital)
Anaesthesist 22, 353-356, 1973

- 27 **Doenicke, A., J. Kugler, G. Penzel, M. Laub, L. Kalmar, I. Killian, H. Bezecny**
Hirnfunktion und Toleranzbreite nach Etomidate, einem neuen barbituratfreien i. v. applizierbaren Hynoticum
Anaesthesist 22, 357-366, 1973
- 28 **Doenicke, A., W. Lorenz, R. Beigl, H. Bezegny, G. Uhlig, L. Kalmar, B. Praetorius, G. Mann**
Histamine release after intravenous application of short-acting hypnotics
Brit. J. Anaesth. 45, 1097-1104, 1973
- 29 **Doenicke, A., D. Gabanyi, H. Lemce, M. Schürk-Bulich**
Kreislaufverhalten und Myokardfunktion nach drei kurzwirkenden i. v. Hyponotica (Etomidate, Propanidid, Methohexital)
Anaesthesist 23, 108-115, 1974
- 30 **Doenicke, A., W. Spiess, L. Kalmar, B. Grote**
Klinische Erfahrungen mit Etomidate bei diagnostischen Untersuchungen und kurzen Operationen
Probleme der intravenösen Anaesthesie, 6. Bremer NLA-Symposium, Teil I, Hrsg. Henschel, W. F. Bremen, 24. - 26. Mai 1974
- 31 **Doenicke, A.**
Etomidate
Anaesthesist 27, 51, 1978
- 32 **Doenicke, A., W. Lorenz**
Histaminfreisetzung durch Arzneimittel - Allgemeiner Überblick
Anaesthesist 32, 39, 1983

- 33 **Doenicke, A., H. Suttman, Ch. Bretz, D. Eppich, W. Lorenz, A. Schmal**
Alfentanil/Fentanyl - Histaminfreisetzung und Katecholamine
Anaesthesist 32, 39-40, 1983
- 34 **Doenicke, A., Th. Duka, R. Dorow, M. Hoehe, N. Matussek, H. Suttman**
Einfluß der Benzodiazepine auf endokrinologische Parameter und Veränderung des Noradrenalins sowie des Cortisols im Plasma
Vergleich zu Etomidat, Diprivan, Althesin, Fentanyl
Anaesthesist 33, 536-537, 1984
- 35 **Downing, J. W., R. J. R. Buley, J. G. Bruck-Utne, P. C. Houlton**
Etomidate for induction of anaesthesia at caesarean section: Comparison with thiopentone
Br. J. Anaesth. 51, 135-140, 1979
- 36 **Duret, J. L.**
Intravenous anaesthesia and analgesia with alfentanil and etomidate for operations of short to medium duration
Unpublished report, 1982
- 37 **Duthie, D. J. R., R. Fraser, W. S. Nimmo**
Effect of induction of anaesthesia with etomidate on corticosteroid synthesis in man
Br. J. Anaesth. 57, 156-159, 1985
- 38 **Duvaldestin, P.**
Pharmacokinetics in Intravenous Anaesthetic Practice
Clinical Pharmacokinetics 6, 61-82, 1981
- 39 **Ekhart, E., W. F. List**
Die Wirkung von Etomidat auf den Liquordruck
Prakt. Anästh. 13, 502-507, 1978

- 40 **Engelhardt, D., A. Doenicke, H. Suttmann, F. J. Küpper, S. Braun, O. A. Müller**
Der Einfluß von Etomidat und Thiopental auf ACTH- und Cortisolspiegel im Serum
Anaesthesist 33, 583-587, 1984
- 41 **Erhardt, W., G. Neumann, U. Pfeiffer, M. Birk, G. Blümel**
Die Kombination von Etomidate und Fentanyl als Kurz- und Einleitungsnarkose beim Hund in der experimentellen Medizin
Anaesthesist 27, 228-233, 1978
- 42 **Erhardt, W., I. Wriedt-Lübke, M. L. Schmeller, G. Neumann, Ch. Pfeiffer, U. Pfeiffer, W. Tölle, G. Blümel**
Anaesthesiologische Erfahrungen in der experimentellen Chirurgie
Anaesthesist 28, 359-367, 1979
- 43 **Erhardt, W., H. Oberwallner, V. Riedl, B. Tielebier-Langenscheid, M. Haarmann, G. Blümel**
Eine prophylaktische Maßnahme zur Ausschaltung von Erregungszuständen vor, während und nach der Narkose durch Gabe subklinischer Dosen von Azaperon beim Hund
Kongreßband, 29. Tagung der Fachgruppe Kleintierkrankheiten der DVG (WSAVA), Hannover, 1983
- 44 **Erhardt, W., M. Hebestedt, H. Rechl, V. Riedl, G. Blümel**
Kurz- und Einleitungsnarkose beim Schwein mit Azaperon i. m. und Etomidate i. v.
Tierärztl. Umschau 38, 463-468, 1983
- 45 **Erhardt, W., R. Seiler, V. Riedl, G. Aschenbrenner, G. Blümel**
Die Ultrakurz-Hypnoanalgesie mit Alfentanil/Etomidat beim Hund
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr., im Druck, 1985

- 46 **Evans, R. H., R. G. Hill**
The GABA-mimetic action of etomidate
Proceedings of the B.P.S.
7th-9th September 1977
- 47 **Famewo, C. E., C. O. Odugbesan**
Further Experience with Etomidate
Canad. Anaesth. Soc. J. 25, 130-132, 1978
- 48 **Fiedler, H.**
Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und
angrenzende Gebiete
Edito Cantor Aulendorf, 1980
- 49 **Forth, W., D. Henschler, W. Rummel**
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie
Bibliographisches Institut, Mannheim, Wien, Zürich, 1980
- 50 **Fragen, R. J., N. Caldwell, E. A. Brunner**
Clinical use of etomidate for anesthesia induction: A
preliminary report
Anaesth. Analg. 55, 730-733, 1976
- 51 **Fragen, R. J., N. Caldwell**
Comparison of a New Formulation of Etomidate with Thio-
pental - Side Effects an Awakening Times
Anesthesiology 50, 242-244, 1979
- 52 **Fragen, R. J., E. H. J. H. Hanssen, L. H. D. J. Booij, J. F. Crul**
Doppelblindprüfung von Alfentanil und Fentanyl in der
totalen intravenösen Anaesthesie
Anaesthesist 33, 99-102, 1984

- 53 **Fragen, R. J., L. D. H. J. Booij**
Total intravenous anesthesia with etomidate plus alfentanil
for short operations: a double-blind comparison with etomidate plus fentanyl
Janssen Pharmaceutica, Department of Documentation,
B-2340 Beerse
- 54 **Freye, E., M. Segeth, E. Hartung**
Somatosensorisch-evozierte Potentiale unter Alfentanil
Anaesthesist 33, 103-107, 1984
- 55 **Fritsch, R.**
Die Anaesthesie beim Versuchstier
In: Frey, R., H. Benzer, W. Hügin, O. Marhof (Hrsgb.)
Lehrbuch der Anaesthesiologie, Reanimation und
Intensivtherapie
Springer Berlin, Heidelberg, New York, 1972
- 56 **Gaunt, I. F., F. M. B. Carpanini, P. Grassa, A. B. G. Lansdown**
Long-term toxicity of Propylene Glycol in Rats
Fd. Cosmet. Toxicol. 10, 151-162, 1972
- 57 **Ghoneim, M. M., T. Yamada**
Etomidate: A Clinical and Electroencephalographic
Comparison with Thiopental
Anesth. Analg. Current Researches 56, 479-485, 1977
- 58 **Ghoneim, M. M., M. J. van Hamme**
Hydrolysis of Etomidate
Anesthesiology 50, 227-229, 1979
- 59 **Götz, E.**
Wirkungen von Fentanyl, Droperidol und Etomidate auf
Sauerstoffverbrauch und Gluconeogenese in der isolierten
perfundierten Leber
Anaesthesist 23, 331-333, 1974

- 60 **Gooding, J. M., G. Corssen**
Etomidate: An Ultrashort-Acting Nonbarbiturate Agent for
Anesthesia Induction
Anesth. Analg. 55, 286-289, 1976
- 61 **Gooding, J. M., G. Corssen**
Effect of Etomidate on the Cardiovascular System
Anesth. Analg. 56, 717-719, 1977
- 62 **Gooding, J. M., J. T. Weng, R. A. Smith, G. T. Berninger,
R. R. Kirby**
Cardiovascular and pulmonary responses following
etomidate induction of anesthesia in patients with
demonstrated cardiac disease
Anesth. Analg. 58, 40-41, 1979
- 63 **Gran, L., H. Bleie, R. Jeppson, H. Maartmann-Moe**
Etomidat mit Intralipid
Anaesthesist 32, 475-477, 1983
- 64 **Grass, D. R., J. V. Kitzmann, H. R. Adams**
A cardiovascular response to injected propylene glycol
Food Cosm. Toxicol. 18, 450, 1980
- 65 **Green, C. J.**
Animal Anaesthesia
Laboratory Animal Handbooks 8, London, 1982
- 66 **Guldager, H., I. Sondergaard, F. Molke Jensen, G. Cold**
Basophil histamine release in asthma patients after in vitro
provocation with althesin and etomidate
Acta Anaesthesiol. Scand. 29, 352-353, 1985
- 67 **Haehl, M. A.**
Die teratogene Wirkung von Etomidate an der Ratte
Med. Diss., München, 1975

- 68 van **Hamme**, M. J., M. M. Ghoneim, I. J. Ambre
Pharmacokinetics of Etomidate, a New Intravenous
Anesthetic
Anesthesiology 49, 274-277, 1978
- 69 **Hamp**, W.
Die Droperidol-Carfentanyl-Etomidate-Narkose beim Hund
Vet. med. Diss., München, 1981
- 70 **Hapke**, H. J.
Toxikologie für Veterinärmediziner
Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 1975
- 71 **Hartung**, E., E. Freye, M. Milutinovic
Alfentanil/Etomidat im Vergleich zu Methohexital-Halothan
bei Abrasionen
Zentraleuropäischer Anästhesiekongreß, Zürich, 1983
- 72 **Helmers**, J. H., L. van Leeuwen, A. A. Adam, J. Giezen,
H. Noorduin
Total intravenous anesthesia with etomidate, alfentanil
and droperidol
Acta Anaesth. Belg. 4, 249-255, 1983
- 73 **Hempelmann**, G., W. Hempelmann, S. Piepenbrock,
W. Oster, G. Karliczek
Die Beeinflussung der Blutgase und Hämodynamik
durch Etomidate bei myokardial vorgeschädigten Patienten
Anaesthesist 23, 423-429, 1974
- 74 **Hempelmann**, G., W. Seitz, S. Piepenbrock
Kombination von Etomidate und Fentanyl
Ein Beitrag zur Hämodynamik, Inotropie, myokardialem
Sauerstoffverbrauch und selektiver Gefäßwirkung
Anaesthesist 26, 231-238, 1977

- 75 **Hempelmann, G., W. Seitz, E. Schleussner, S. Piepenbrock**
Klinische Untersuchungen zur Herz-Kreislaufwirkung von
Morphin
Anaesthesist 30, 390-396, 1981
- 76 **Heykants, J.**
The distribution, metabolism and excretion of etomidate in
the rat
Janssen Res. Prod. Inf. Serv. Biol. Res. Rep., R 26490/5,
1974
- 77 **Heykants, J.**
The distribution, metabolism and excretion of etomidate in
the rat. Comparative pharmacokinetic study of the two
optical isomers of etomidate
Janssen Res. Prod. Inf. Serv., Bio. Res. Rep., R 26490, R
16333, 1974
- 78 **Heykants, J. J. P., W. E. G. Meuldermans, L. J. M.**
Michiels, P. J. Lewi, P. A. J. Janssen
Distribution Metabolism and Excretion of etomidate, a
short acting hypnotic drug. Comparative study of (R)-(+)
and (S)-(-)-etomidate
Arch. Int. Pharmacodyn. 216, 113-129, 1975
- 79 **Heykants, J.**
Pharmakokinetik (tierexperimentell) von Alfentanil
IV. Sertürner Workshop, Einbeck, April 1982
- 80 **Heykants, J.**
Experimentelle Pharmakokinetik und Metabolismusuntersu-
chungen mit Alfentanil
In: Alfentanil ein neues, ultrakurzwirkendes Opioid
Hrsg.: Zindler, M., E. Hartung
Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 1985

- 81 **Hill, R. G., P. V. Taberner**
Some neuropharmacological properties of the new non-barbiturate hypnotic etomidate (R-(+)-ethyl-1 (α -methyl-benzyl)-imidazole-5-carboxylate)
Br. J. Pharm. 54, 241, 1975
- 82 **Hoffmann, P., B. Schockenhoff**
Die Etomidat-Infusions-Anaesthesie
I. Kreislauf- und blutgasanalytische Untersuchungen in der postnarkotischen Phase
Anaesthesist 30, 614-618, 1981
- 83 **Hoffmann, P., B. Schockenhoff**
Die Gabe von Etomidat zur Langzeitsedierung
Anaesthesist 31, 68-72, 1982
- 84 **Hoffmann, P., B. Schockenhoff**
Die Etomidat-Infusions-Anaesthesie
II. Einfluß auf verschiedene Laborparameter
Anaesthesist 31, 73-76, 1982
- 85 **Hoffmann, P., B. Schockenhoff**
Der Einsatz von Alfentanil zur Anaesthesie bei kurzen Eingriffen - erste Ergebnisse
Anaesthesist 33, 137-139, 1984
- 86 **Hoffmann, P., B. Schockenhoff**
Etomidat als antikonvulsive Substanz
Anaesthesist 33, 142-144, 1984
- 87 **Holdcroft, A., M. Morgan, J. G. Whitwam, J. Lumley**
Effect of dose and premedication on induction complications with etomidate
Br. J. Anaesth. 48, 199-205, 1976

- 88 **Hughes, R. L., J. E. Mac Kenzie**
An investigation of the centrally and peripherally mediated
cardiovascular effects of etomidate in the rabbit
Br. J. Anaesth. 50, 101-108, 1978
- 89 **Ittner, J., A. Kramer, W. Erhardt**
Vergleichsuntersuchungen zur Kurzzeitanästhesie mit
Alfentanil/Etomidat und Alphaxalon/Alphadolan bei der
Katze
Tierärztl. Prax. Suppl. 1, 132-138, 1985
- 90 **Jagenau, A. H. M., R. Xhonneux, R. S. Renemann**
Cardiovascular effect of the intravenously injected
short-acting hypnotics etomidate, methohexital and
propanidid in unanesthetized dogs
Janssen Res. Prod. Inf. Serv., Biol. Res. Rep., 1973
- 91 **Janssen, P. A. J., C. J. E. Niemegeers, K. H. L.
Schellekens, F. M. Lenaerts**
Etomidate (R 16659) a potent, short-acting and relatively
atoxic intravenous hypnotic agent in rats
Arzneimittelforschung 8, 1234-1243, 1971
- 92 **Janssen, P. A. J., C. J. E. Niemegeers, R. P. H. Marsbomm**
Etomidate, a potent non-barbiturate hypnotic. Intravenous
etomidate in mice, rats, guinea pigs, rabbits and dogs
Arch. Int. Pharmacodyn. 214, 92-132, 1975
- 93 **Janssen, P. A. J.**
Potent, new analgesics, tailor-made for different purposes
Academic Lecture at the Symposium "Milestones in
Anesthesia 1940-1980"
University of Lund, Sweden, June 1981

- 94 **Janssen** Pharmaceutica
Etomidate Infusion Investigator's Brochure
Janssen Res. Prod. Inf. Serv. N 21313
- 95 **Janssen** Pharmaceutica
Subacute toxicity study in Wistar rats (repeated dosage for
1 month)
Janssen Res. Prod. Inf. Serv.,
Toxic. Res. Rep. 921, 1980
- 96 **Janssen** Pharmaceutica
Subacute toxicity study in beagle dogs (Repeated dosage
for 1 month)
Janssen Res. Prod. Inf. Serv.,
Toxic. Res. Rep. 922, 1980
- 97 **Janssen** Pharmaceutica
Male and female fertility study in Wistar rats (Segm. I)
Janssen Res. Prod. Inf. Serv.,
Toxic. Res. Rep. 923, 1980
- 98 **Janssen** Pharmaceutica
Intravenous embryotoxicity and teratogenicity study in
Wistar rats (Segm. II)
Janssen Res. Prod. Inf. Serv.,
Toxic. Res. Rep. 924, 1980
- 99 **Janssen** Pharmaceutica
Embryotoxicity and teratogenicity study in Wistar rats
(peri- and postnatal study) (Segm. III)
Janssen Res. Prod. Inf. Serv.,
Toxic. Res. Rep. 925, 1980

- 100 **Janssen** Pharmaceutica
Intravenous embryotoxicity and teratogenicity study in New Zealand white rabbits (Segm. II)
Janssen Res. Prod. Inf. Serv.,
Toxic. Res. Rep. 954, 1980
- 101 **Janssen** Pharmaceutica
Rapifen^R
Analgesie intravenös präzise steuern
Janssen GmbH, D-4040 Neuss, 1983
- 102 **Janssens, F.**
Alfentanil (R 39209) a potent extremely short-lasting analgesic for intravenous use in anaesthesia
VII Int. Symp. Med. Chem., Abst. P 68, Torremolinos, Sept. 1980
- 103 **Jungermann, K., H. Möhler**
Biochemie
Springer Berlin, Heidelberg, New York, 1980
- 104 **Kay, B.**
A clinical assessment of the use of etomidate in children
Br. J. Anaesth. 48, 207-211, 1976
- 105 **Kay, B.**
A dose-response relationship for etomidate, with some observations on cumulation
Br. J. Anaesth. 48, 213-216, 1976
- 106 **Kay, B., B. Pleuvry**
Human volunteer studies of alfentanil (R 39209), a new, short-acting narcotic analgesic.
Anaesthesia 35, 952-956, 1981

- 107 **Kenyon, C. J., L. M. McNeil, R. Fraser**
Comparison of the effects of etomidate, thiopentone and propofol on cortisol synthesis
Br. J. Anaesth. 57, 509-511, 1985
- 108 **Kettler, D., H. Sonntag, U. Donath, D. Regensburger, H. D. Schenk**
Hämodynamik, Myokardmechanik, Sauerstoffbedarf und Sauerstoffversorgung des menschlichen Herzens unter Narkoseeinleitung mit Etomidate
Anaesthesist 23, 116-121, 1974
- 109 **Kochs, E., J. Schulte am Esch**
Hormone des Hypophysen-Nebennierenrindensystems bei Patienten unter Langzeitsedierung mit Etomidat und Fentanyl
Anaesthesist 33, 402-407, 1984
- 110 **Komai, H., D. E. DeWitt, B. F. Rusy**
Negative Inotropic Effect of Etomidate in Rabbit Papillary Muscle
Anesth. Analg. 64, 400-404, 1985
- 111 **Kramer, M., D. Kling, P. Walter, B. v. Bormann, G. Hempelmann**
Alfentanil, ein neues kurzwirkendes Opioid.
Hämodynamische und respiratorische Aspekte
Anaesthesist 32, 265-271, 1983
- 112 **Krumholz, W., H. Müller, H. Gerlach, W. Russ, G. Hempelmann**
Ein Fall von anaphylaktoider Reaktion nach Gabe von Etomidat
Anaesthesist 33, 161-162, 1984

- 113 **Laduron, P., P. F. M. Janssen, R. Xhonneux**
Histamine release in dogs after intravenous injection of
etomidate
Janssen Res. Prod. Inf. Serv., Biol. Res. Rep., 1973
- 114 **Ledingham, I. M. C. A., I. Watt**
Influence of sedation on mortality in critically ill multiple
trauma patients
Lancet 1, 1270, 1983
- 115 **van Leeuwen, L., L. Deen, J. H. J. H. Helmers**
A Comparison of Alfentanil and Fentanyl in Short Opera-
tions with Special Reference to their Duration of Action
and Postoperative Respiratory Depression
Anaesthesist 30, 397-399, 1981
- 116 **van Leeuwen, L., W. W. A. Zuurmond, J. H. J. H. Helmers,
H. Noorduyn, L. Deen**
Alfentanil-Dauerinfusion für chirurgische Eingriffe
mittlerer und längerer Dauer
Anaesthesist 33, 173-176, 1984
- 117 **Lehmann, K. A., J. Freier, D. Daub**
Fentanyl - Pharmakokinetik und postoperative Atemde-
pression
Anaesthesist 31, 111-118, 1982
- 118 **Lehmann, K. A.**
CO₂-Antwortkurven nach Alfentanil und zentral dämpfen-
der Pharmaka
IV. Sertürner Workshop, Einbeck, 1982
- 119 **Lewi, P. J., J. J. P. Heykants, P. A. J. Janssen**
Intravenous Pharmacokinetic Profile in Rats of Etomidate,
a Short-Acting-Hypnotic Drug
Arch. Int. Pharmacodyn. 220, 72-85, 1976

- 120 **Limmer, R.**
Die Kurz- und Einleitungsnarkose beim Kalb mit Alfentanil
und Etomidat
Vet. med. Diss., München, 1984
- 121 **List, W. F., H. Ponhold**
Vergleichende Untersuchungen der Wirkung von Midazolam
und Hypnomidate auf die Herz- und Kreislauffunktion
Anaesthesist 32, 395-398, 1983
- 122 **Löffler, B.**
Alfentanil im klinischen Routinebetrieb
Anaesthesist 34, 32-36, 1985
- 123 **Lonneux, Y., P. Dinca, Ph. Royer, E. Moerman, R. Keers-
makers, F. Driesens**
Alfentanil, a new very short-acting analgesic during
anaesthesia
An open trial in 396 patients studying c. v. parameters,
catecholamines and bloodgases
7th World Congress Hamburg, 16. September 1980
- 124 **Lutter, F. X.**
Beeinflussung der experimentell induzierten Thrombose bei
der Ratte durch Aprotinin
Vet. med. Diss., München, 1985
- 125 **Merkenschlager, M., H. H. Hiller**
Schmerzausschaltung bei Laboratoriumstieren
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 88, 289-295, 1975
- 126 **Meuldermans, W. E. G., J. J. P. Heykants**
The plasma protein binding and distribution of etomidate in
dog, rat and human blood
Arch. Int. Pharmacodyn. 221, 150, 1976

- 127 **Meuldermans, W. E. G., R. M. A. Hurkmans, J. J. P. Heykants**
Plasma Protein Binding and Distribution of Fentanyl,
Sufentanil, Alfentanil und Lofentanil in Blood
Arch. int. Pharmacodyn 257, 4-19, 1982
- 128 **Meyer-Burgdorff, C., G. Seidel, I. Wolf**
Histaminfreisetzung durch Narkosemittel
Anaesthesist 25, 1-5, 1976
- 129 **Michiels, M., R. Hendriks, L. Michielsen, J. Heykants, F. Lenaerts**
Plasma levels and tissue distribution of alfentanil (R 39209)
in the male Wistar rat after a single intravenous dose at
0,16 mg/kg
Janssen Prod. Inf. Serv., Preclin. Res. Rep., R 39209/13,
1981
- 130 **Moller, I. W., T. Krantz, E. Wandall, H. Kehlet**
Effect of alfentanil anaesthesia on the adrenocortical and
hyperglycaemic response to abdominal surgery
Br. J. Anaesth. 57, 591-594, 1985
- 131 **Morgan, M., J. Lumley, J. G. Whitwam**
Respiratory effects of etomidate
Br. J. Anaesth. 49, 233-236, 1977
- 132 **Moss, E., D. Powell, R. M. Gibson, D. G. McDowall**
Effect of etomidate on intracranial pressure and cerebral
perfusion pressure
Br. J. Anaesth. 51, 347-352, 1979
- 133 **Nagel, M. L., W. W. Muir, K. Nguyen**
Comparison of the cardiopulmonary Effects of Etomidate
and Thiamylal in Dogs
Am. J. Vet. Res. 40, 193-196, 1979

- 134 **Niemegeers, C. J. E.**
R. 39209, a potent and very short-acting morphine-like analgesic
Janssen Res. Prod. Inf. Serv., Preclin. Res. Rep., 1977
- 135 **Niemegeers, C. J. E., P. A. J. Janssen**
Alfentanil (R 39209) - a particularly short-acting intravenous narcotic analgesic in rats
Drug Development Research 1, 83-88, 1981
- 136 **Niemegeers, C. J. E., F. Awouters**
Narcotic analgesic activity and safety of alfentanil in mice
Janssen Res. Prod. Inf. Serv., Preclin. Res. Rep., 1982
- 137 **Niemegeers, C. J. E.**
Tierpharmakologie und Opiatrezeptorbesetzung
In: Alfentanil ein neues, ultrakurzwirkendes Opioid
Hrsg. Zindler, M., E. Hartung
Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 1985
- 138 **Nierner, M., C. Nemes**
Datenbuch Intensivmedizin
Gustav Fischer, Stuttgart, New York, 1981
- 139 **van Nueten, J. M.**
Etomidate, a short-acting non-barbiturate hypnotic. Study on cardiac tissues and on smooth muscle preparations in vitro
Janssen Res. Prod. Inf. Serv., Biol. Res. Rep., 1974
- 140 **Oberhuber, B.**
Die Anästhesie mit Carfentanyl und Etomidate beim Meerschweinchen
Vet. med. Diss., München, 1981

- 141 **Oberwallner, H., W. Erhardt**
Klinische Erfahrungen mit der Ultrakurz-Hypnoanalgesie
Alfentanil/Etomidat beim Hund
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr., im Druck, 1985
- 142 **O'Connor, M., A. Escarpa, C. Prys-Roberts**
Ventilatory depression during and after infusion of
alfentanil in man
Br. J. Anaesth. 55, 217-222, 1983
- 143 **Ott, D.**
Untersuchungen zur Blutgerinnung und Leukozytenzahl der
Ratte unter verschiedenen Narkosemethoden und
Blutentnahmetechniken
Vet. med. Diss., München, 1981
- 144 **Oji, E. O., A. Holdcroft**
Effect of etomidate on the intraocular pressure in rabbits
Exp. Eye Res. 29, 429-435, 1979
- 145 van **Peer, A., J. C. Levron, H. Noorduyn, J. Heykants**
Overview of the clinical pharmacokinetics of alfentanil
Acta Anesth. Belg. 35, 261-263, 1984
- 146 **Petrides, P. E.**
Blut
In: Physiologische Chemie
Löffler, Petrides, Weiss, Harper
Springer, Berlin, 1979
- 147 **Pfeifer, G., G. Tauberger, J. Schulte am Esch**
Wirkungen von Etomidate auf den zentralen Sympathikus,
die Atmung und den Kreislauf im Tierexperiment
Prakt. Anästh. 13, 495-501, 1978

- 148 **Pfeuffer, G.**
Die Narkose beim Meerschweinchen mit Alfentanil und Etomidat
Vet. med. Diss., München, 1984
- 149 **Rating, W., R. Kuypers**
Alfentanil combinations for induction and general anesthesia
Acta Anesth. Belg. 35, 441-445, 1984
- 150 **Rechl, H., W. Erhardt, M. Hebestedt, V. Riedl, W. Bachmeier, H. Schebitz, G. Blümel**
Die Narkose beim Läufer Schwein mit Azaperon (R 1929) i. m. und Etomidat i. p.
Tierärztliche Umschau, 39, 80-93, 1984
- 151 **Renemann, R. S., A. H. M. Jagenau, R. Xhonneux, P. Laduron**
The cardiovascular pharmacology of etomidate (R 26490), a new, potent and short-acting intravenous hypnotic agent
Proc. IV European Congress of Anaesthesiology, Madrid, 1974
- 152 **Renemann, R. S., W. van Gerven, R. Kruger**
Interaction between etomidate and the antihypertensive agents propranolol and α -methyl-dopa
Janssen Pharmaceutica, Cardiovascular Department, B-2340 Beerse, 1974
- 153 **Reneman, R. S., F. Verheyen, R. Kruger, W. van Gerven, M. Borgers**
The effect of intra-arterial injection of etomidate and thio-pental on the skeletal muscle - and arterial wall-structures
Janssen Pharmaceutica, Beerse, Belgium, im Druck

- 154 **Renou, A. M., J. Verniet, P. Macrez, P. Constant, J. Billery, M. Y. Khadaroo, J. M. Caillé**
Cerebral blood flow and metabolism during etomidate anaesthesia in man
Br. J. Anaesth. 50, 1947-1051, 1978
- 155 **Rifat, K., Z. Gamulin, M. Gemperle**
Effets de l'Etomidate sur la ventilation et les gaz du sang
Ann. Anesth. Franc. 11, 1217-1221, 1976
- 156 **Rifat, K., Z. Gamulin, M. Gemperle**
Etomidate: Effets cardio-vasculaires du nouvel agent anesthésique intraveineux
Canad. Anaesth. Soc. J. 23, 492-504, 1976
- 157 **Roth, H., Ch. Lehmann, St. Kampschulte**
Nicht anaphylaktoide Nebenwirkungen nach Injektionen intravenöser Narkosemittel
In: Intravenöse Narkosemittel
Lehmann Ch., B. Landauer, H. Roth
perimed-Fachbuch-Verlagsgesellschaft, Erlangen, 1984
- 158 **Ruddick, J. A.**
Toxicology, Metabolism and Biochemistry of 1,2 Propanediol
Toxicol. Appl. Pharmacol. 21, 102-111, 1972
- 159 **Sachs, L.**
Angewandte Statistik
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1978
- 160 **Seiler, R.**
Die Kurzarkose beim Hund mit Alfentanil und Etomidate
Vet. med. Diss., München, 1982

- 161 **Schalm, O. W.**
Veterinary Hematology
Lea & Febiger, Philadelphia, 1965
- 162 **Schaps, D., H. W. Striebel, J. Zuk, R. Hetzer**
Beeinflussung der Herz-, Kreislauf- und Ventilationsparameter durch Alfentanil
Zentraleuropäischer Anaesthesiekongreß, Zürich, 1983
- 163 **Scheunert, A., A. Trautmann**
Lehrbuch der Veterinärphysiologie
Paul Parey, Berlin, Hamburg, 1976
- 164 **Schneider, B.**
Vergleichsuntersuchungen zur Anästhesie der Ratte mit Ketamin-Xylazin, Fentanyl-Droperidol und Pentobarbital
Vet. med. Diss., München, 1982
- 165 **Schockenhoff, B., P. Hoffmann**
Alfentanil zur Neuroleptanaesthesie bei kurzen operativen Eingriffen
Anaesthesist 34, 28-31, 1985
- 166 **Schomburg, E. D., M. Baiker-Heberlein**
Neurophysiologische Untersuchungen zur zentralnervösen Wirkung des Hypnoticums Etomidate an der Katze
Anaesthesist 24, 269-272, 1975
- 167 **Scholz, C.**
Die Anästhesie bei der Ratte mit Carfentanyl (R 33799) und Etomidate (R 26490)
Vet. med. Diss., München, 1980

- 168 **Schüttler, J., M. Wilms, P. M. Lauven, H. Stoeckel, A. Koenig**
Pharmakokinetische Untersuchungen über Etomidat beim Menschen
Anaesthesist 29, 658-661, 1980
- 169 **Schüttler, J., H. Stoeckel, M. Wilms, H. Schwilden, D. M. Lauven**
Ein pharmakokinetisch begründetes Infusionsmodell für Etomidat zur Aufrechterhaltung von Steady-State-Plasmaspiegeln
Anaesthesist 29, 662-666, 1980
- 170 **Schüttler, J., H. Stoeckel**
Alfentanil (R 39209) ein neues kurzwirkendes Opioid
Pharmakokinetik und erste klinische Erfahrungen
Anaesthesist 31, 10-14, 1982
- 171 **Siepmann, H. J., E. Hartung**
Action of alfentanil and fentanyl on the mechanics of isolated papillary muscle
Unpublished report, Janssen Pharmac. No. 26348, 1982
- 172 **Singbartl, G., D. Langrehr, R. Neuhaus**
Kardiodepressive Effekte von Ketamin, Etomidate, Methohexital und Propanidid
Pakt. Anästh. 11, 397-404, 1976
- 173 **Sold, M., A. Rothhammer**
Lebensbedrohliche anaphylaktoide Reaktion nach Etomidat
Anaesthesist 34, 208-210, 1985
- 174 **Spanos, A., H. H. Chiu, C. Y. Tye**
Effects of etomidate given in repeated doses
Anaesth. Intens. Care 6, 337-341, 1978

- 175 **Stöber, M.**
Azetonämie, Azetonurie (Ketose)
In: Krankheiten des Rindes
Rosenberger, G.
Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg, 1978
- 176 **Suttman, H., A. Doenicke, S. Krismais, K. Lehmann**
Der Einfluß von Alfentanil und Fentanyl auf die
Spontanatmung
IV. Sertürner Workshop, Einbeck, 1982
- 177 **Tarnow, J., J. Passian, D. Patschke, A. Weymar, J. B. Brückner**
Nierendurchblutung unter Etomidate
Anaesthesist 23, 421-422, 1974
- 178 **Tielebier-Langenscheidt, B.**
Atmung und Kreislauf beim Hund in Alfentanil/Etomidat-Anästhesie mit Azaperon-Prämedikation - Eine Vergleichsstudie zur Azaperon/Thiamylal-Anästhesie
Vet. med. Diss., München, 1985
- 179 **Tober-Meyer, B.**
Vorschläge zur Narkose bei Kaninchen, Meerschweinchen und kleinen Nagern
Kleintier-Praxis 22, 335-346, 1977
- 180 **Tonzer, G.**
Die Kurz- und Einleitungsnarkose mit Alfentanil und Etomidat bei Schaf und Ziege
Vet. med. Diss., München, 1984
- 181 **Urdinovic, S., K. Karoussos**
Experience with etomidate: A hypnotic for induction of anaesthesia
Int. Med. Res. 6, 452-454, 1978

- 182 van de **Water**, A., L. Wouters, R. Xhonneux, R. S. Reneman
The cardiac and hemodynamic effects of intravenous
injections of R 39209 in closed chest dogs
Janssen Prod. Inf. Serv.,
Preclin. Res. Rep., R 39209/17, 1981
- 183 **Wauquier**, A., W. A. E. van den Broeck, C. J. E.
Niemegeers, P. A. J. Janssen
Effects of Morphine, Fentanyl, Sufentanil, and the
Short-Acting Morphine-Like Analgesic Alfentanil on the
EEG in Dogs
Drug. Dev. Res. 1, 167-179, 1981
- 184 **Wauquier**, A.
Neurophysiologische Untersuchungen mit dem kurzwirk-
samen intravenösen narkotischen Analgetikum Alfentanil
Anästhesist 32, 130-133, 1983
- 185 **Weymar**, A., F. Eigenheer, J. W. Gethmann, A. Reinecke,
D. Patschke, J. Tarnow, J. B. Brückner
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung von Etomi-
date (R 26490-Sulfat) auf den Kreislauf und die
myokardiale Sauerstoffversorgung
Anästhesist 23, 156-157, 1974
- 186 **Wirth**, W., Ch. Gloxhuber
Toxikologie
Georg Thieme, Stuttgart, New York, 1981
- 187 **Xhonneux**, R., E. Carmeliet, R. S. Reneman
The electrophysiological effects of etomidate (R 26490), a
new, short-acting hypnotic, in various cardiac tissues
Proceedings of the IV European Congress of Anaesthesio-
logy, Madrid, Spain, 5-11 September, 1974

- 188 **Zacharias, M.,** R. S. J. Clarke, J. W. Dundee, S. B. Johnston
Evaluation of three preparations of Etomidate
Br. J. Anaesth. 50, 925-929, 1978
- 189 **Zacharias, M.,** J. W. Dundee, R. S. J. Clarke, J. E. Hegarty
Effect of preanaesthetic medication on etomidate
Br. J. Anaesth. 51, 127-133, 1979
- 190 **Zistl, P.**
Tierexperimentelle Untersuchungen über die Gefäßverträglichkeit von Etomidate
Med. Diss., München, 1974

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. G. Blümel, Direktor des Institutes für Experimentelle Chirurgie der TU München, danke ich für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes mit den dazu erforderlichen Geräten.

Frau Prof. Dr. med. vet. U. Matis, Chirurgische Tierklinik der LMU München, danke ich für die Übernahme des Themas an die Tierärztliche Fakultät.

Besonders herzlich möchte ich mich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. med. vet. Dr. med. habil. W. Erhardt für die jederzeit gewährte fachliche Unterstützung und sein persönliches Engagement, die diese Arbeit erst ermöglichten, bedanken.

Weiterhin danke ich allen Mitarbeitern des Institutes für Experimentelle Chirurgie für ihr Entgegenkommen und ihre Hilfsbereitschaft. Besonders behilflich waren mir Herr TA M. Stefan, die OP-Schwestern bei den notwendigen Operationen sowie das Personal des Tierbereiches. Bei Herrn Dr. A. Stemberger und Frau M. Pfefferer möchte ich mich für ihre Hilfe bei den in vitro Untersuchungen sowie bei den Herren R. Tüchel und I. Brauner für das Erstellen der statistischen Auswertung bedanken.

Der Firma Janssen Pharmaceutica, Beerse, Belgien, danke ich für die Überlassung von Medikamenten und Sachmitteln.

Lebenslauf

Name	Werner Albert Kandlbinder
Geburtstag	04.06.52 in München
Familienstand	verheiratet
Vater	Albert Kandlbinder
Mutter	Sabine Kandlbinder, geb. Sergel
1974	Reifeprüfung am Luitpold-Gymnasium, München
1974 - 1975	Wehrdienst im Institut für Wehrpharmazie und Lebensmittelchemie, München
1978	Beginn des Studiums der Tiermedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität, München
Dez. 1983	Approbation als Tierarzt
März 1984	Doktorand am Institut für Experimentelle Chirurgie der Technischen Universität, München

